

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Meštrović

**Razvoj modela za predviđanje
operacijskoga mortaliteta bolesnika s
rupturom aneurizama trbušne aorte**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Zavodu za Vaskularnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju Kliničkog Bolničkog Centra Zagreb i Katedre za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelji rada: prof. dr. sc. Mladen Petrunic i prof.dr.sc. Zdenko Sonicki.

Zahvaljujem svojim mentorima, prof.dr.sc. Mladenu Petrunic i prof.dr.sc. Zdenku Sonicki, kao i prof. dr.sc. Draganu Gamberger s Instituta Ruđer Bošković, te prof. dr. sc. Anamariji Jazbec sa Šumarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na pomoći i savjetima u izradi disertacije.

Disertaciju posvećujem svojim najmilijima, supruzi Ivici, djeci Dori i Josipu, te roditeljima, bez čijeg beskrajnog strpljenja i podrške ove disertacije ne bi bilo.

"Smatramo dobrim principom objasniti pojave najjednostavnijom mogućom pretpostavkom."

Ptolomej (90. – 168. g. poslije Krista).

"Odbiti liječenje aneurizme je nesmotreno, ali je isto tako opasno operirati ih sve."

Antyllus (~ 200. g. poslije Krista).

SADRŽAJ

I. UVOD	1
II. HIPOTEZA	12
III. CILJEVI RADA.....	12
IV. ISPITANICI I METODE	13
Ispitanici	13
Mjerenja	13
Obrada podataka	22
V. REZULTATI	26
Model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta	26
Validacija postojećih predikcijskih sustava.....	45
Model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta.....	47
VI. RASPRAVA.....	55
VII. ZAKLJUČAK.....	62
VIII. KRATKI SADRŽAJ.....	63
IX. SUMMARY	64
X. LITERATURA.....	66
XI. KRATKA BIOGRAFIJA.....	71

Popis kratica

AAA – aneurizma abdominalne aorte

rAAA - rupturirana aneurizma abdominalne aorte

POSSUM - Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and Morbidity

P-POSSUM – Portsmouth POSSUM

V-POSSUM – Vascular POSSUM

RAAA-POSSUM – POSSUM za rupturirane aneurizme abdominalne aorte

GAS – Glasgow Aneurysm Score

EKG – elektrokardiogram

HI – Hardman indeks

ERAS – Edinburgh Ruptured Aneurysm Score

VBHOM – Vascular Biochemistry and Haematology Outcome Model

EVAR – endovaskularni popravak aneurizama abdominalne aorte

GCS – Glasgow Coma Score

ROC – Receiver Operating Characteristic (obilježje djelovanja prijemnika, odnosno dijagnostičkog testa ili modela)

AUC – Area Under Curve (područje ispod krivulje)

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

CT – kompjutorizirana tomografija

I. UVOD

Aneurizma (od starogrčkog: ἀνεύρυσμα – aneurusma - "proširenje") je abnormalno lokalno proširenje krvne žile za više od 50% njenog normalnog promjera. Može zahvatiti bilo koji dio arterijskog ili venskog stabla, ali najčešće zahvaća abdominalnu aortu (1).

Najstariji poznati zapis o liječenju aneurizama aorte nalazi se u Ebersovom papirusu (oko 1550. g. prije Krista). U njemu se navodi da se „tumori“ arterija mogu izliječiti jedino čarolijom (2).

Oko 200. godine poslije Krista, rimski kirurg Antyllus je liječio aneurizme podvezivanjem (3). Njegova metoda se zadržala kao standard do kraja 19. i početka 20. stoljeća, kad su uvedene novije metode liječenja: indukcija tromboze, omatanje aneurizme i aneurizmorafija (4). Još 1948. godine Rudolph Nissen je operirao simptomatsku aneurizmu Alberta Einsteina, zamotavši prednje dvije trećine aneurizme celofanom. Znanstvenik je preminuo šest godina nakon zahvata zbog rupturirane aneurizme u 76. godini života (5) (6).

Moderna era kirurškog liječenja aneurizama abdominalne aorte (AAA) započela je 1951. godine u Francuskoj, kada je Charles Dubost učinio prvu uspješnu resekciju aneurizme abdominalne aorte i rekonstrukciju kadaveričnim homograftom (7) (8).

Unatoč napretku medicine, ishod nakon operacija rupturiranih aneurizama abdominalne aorte (rAAA) se nije značajno promijenio, te operacijski mortalitet (smrtnost unutar 30 dana od operacije) i dalje iznosi oko 50% (9). Operacijski mortalitet elektivnih zahvata

kod asimptomatskih aneurizama je manji i iznosi 6-8%, ali je morbiditet i dalje značajan (10).

Manje od 50% bolesnika s rupturom preživi do hospitalizacije, a od hospitaliziranih još 30-70% umire unatoč provedenom kirurškom liječenju (11-14), tvoreći kumulativni mortalitet od 80 do 95% (15,16).

Nasuprot tome, operacijski mortalitet nerupturiranih aneurizama se smanjio u posljednjih 60 godina s 20% na 5% (17).

Endovaskularni popravak aneurizama aorte (EVAR) je uveden u Malmö-u između 1997. i 2002. godine kao prva linija liječenja bolesnika s AAA i rAAA (18). Obzirom da se može izvesti u lokalnoj anesteziji, teški bolesnici koji su nepogodni za otvorenu kirurgiju ga dobro toleriraju. Greenhalgh i suradnici su u velikoj prospektivnoj randomiziranoj studiji, provedenoj od 1999. do 2004. godine, dokazali da endovaskularni zahvat ima manji periproceduralni mortalitet od kirurškog, ali je povezan s većim brojem komplikacija i reintervencija, pa nema signifikantnih razlika u kasnom mortalitetu (19). S druge strane, studija koju su proveli Acosta i suradnici nije ustanovila značajnu razliku u mortalitetu između bolesnika liječenih endovaskularno i onih liječenih kirurškim putem (20).

Populacija u razvijenim zemljama stari. Prognoze upućuju da će 2020. godine biti 50% više stanovništva starijeg od 65 godina u odnosu na 2001. godinu (21). Prateći starenje populacije, rastu incidencija i mortalitet aneurizama abdominalne aorte (22)(23)(24)(25). U Hrvatskoj je, prema Izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 2012. godine vodeći uzrok smrti bila skupina cirkulacijskih bolesti, od kojih je umrlo 24988 osoba, odnosno 585,5 na 100.000 stanovnika (26).

Do sada su u mnogim studijama istraživani čimbenici koji utječu na operacijski mortalitet rupturiranih aneurizama abdominalne aorte. Hatori i suradnici (27) su kao glavne čimbenike u promatranoj seriji od 33 bolesnika operiranih u razdoblju od 1978. do 1999. godine izdvojili perioperacijsku hipotenziju, trajanje okluzije aorte, potrebu za nadoknadom krvi i trajanje operacije. Lovričević i suradnici su u studiji objavljenoj 2000. godine (28), kao čimbenike rizika operacijskog mortaliteta naveli bolest srca, vrijeme proteklo od pojave tegoba do prijema, dob stariju od 70 godina, hipotenziju, gubitak svijesti, potrebu za kardiopulmonalnom resuscitacijom, slobodnu (intraperitonealnu) rupturu, potrebu za nadoknadom većih količina krvi, postoperativnu oliguriju, sepsu i multiorgansko zatajenje, te potrebu za resekcijom crijeva. I druge studije potvrđuju stariju dob kao važan prediktor (29), za razliku od spola bolesnika za koji nije nađena značajna povezanost s operacijskim mortalitetom (30).

Zahvaljujući kasnijim istraživanjima na većim uzorcima ispitanika i uz primjenu multivarijatne statističke analize, u posljednja dva desetljeća razvili su se predikcijski sustavi operacijskog mortaliteta rupturiranih aneurizama abdominalne aorte.

Izvrgavanje bolesnika s visokim operacijskim rizikom i malom šansom preživljenja elektivnom kirurškom zahvatu zbog asimptomatske aneurizme je opterećeno etičkim i financijskim dilemama. Selekcija bolesnika obično ovisi o mišljenju i iskustvu vaskularnog kirurga i anesteziologa. Još nije stvoren model predviđanja operacijskog mortaliteta koji bi apsolutno pouzdano identificirao bolesnike koji neće preživjeti operaciju. Iako postoje studije koje pozitivno ocjenjuju predikcijske sustave, postoje i druge studije koje su pokazale da oni slabo koreliraju s operacijskim mortalitetom (31). Stoga nije opravdano zaniijekati bolesniku operaciju koja bi mu mogla spasiti život samo na temelju rezultata predikcijskog modela. Međutim, ponekad je opravdano bolesnicima

s velikim operacijskim mortalitetom predložiti endovaskularni zahvat, koji ima manji periproceduralni mortalitet, ili se čak odlučiti za konzervativno liječenje i praćenje.

Nasuprot tome, kod rupturiranih aneurizama je operacijsko liječenje rijetko kontraindicirano, jer mortalitet tog stanja bez operacije doseže gotovo 100%. Stoga je uloga predikcijskih sustava kao podrške u indiciranju operacije manja nego kod nerupturiranih aneurizama.

Ipak, korištenje predikcijskog sustava kao podrške ekspertu u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte, otvara niz mogućnosti, primjerice: *(a)* precizniju prijeoperacijsku predikciju očekivanog ishoda, što predstavlja temelj za komunikaciju s rodbinom i bolesnikom, i omogućuje kvalitetniji informirani pristanak; *(b)* odabir najprimjerenijeg načina liječenja (ako je operacijski rizik za bolesnika prevelik, može se razmotriti endovaskularni pristup); *(c)* racionalno korištenje ograničenih sredstava (na primjer intenzivne jedinice, omogućujući fokusirani poslijeoperacijski nadzor bolesnika s većim izgledom smrtnog ishoda); *(d)* kontrolu kvalitete i otkrivanje potencijalno korektibilnih čimbenika u lancu liječenja, usporedbom očekivanog i postignutog operacijskoga mortaliteta.

Od idealnog predikcijskog sustava se zahtijeva: *(a)* da je jednostavan i primjenjiv kod svih bolesnika; *(b)* da je moguće sve parametre skupiti rutinskim kliničkim radom; *(c)* da ne oduzima vrijeme osoblju; *(d)* da su podatci objektivni; *(e)* da je univerzalno primjenjiv, bez obzira na lokaciju u kojoj je nastao.

Prvi opće prihvaćeni model predviđanja operacijskog mortaliteta u domeni rAAA bio je **POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and Morbidity)**, opisan 1991. godine. U bodovni sustav je uključeno 12

prijeoperacijskih („fizioloških“) i 6 operacijskih varijabli. Vrijednostima pojedinih varijabli se pridružuje određeni broj bodova (1 do 8). Očekivani operacijski mortalitet se izračunava iz ukupnog zbroja bodova (32). Obzirom da uključuje i operacijske varijable, POSSUM nije primarno sredstvo za odluku da li operirati ili ne, već za praćenje kvalitete, odnosno standardizaciju uspjeha liječenja.

Glavni je problem POSSUM-a velik broj potrebnih varijabli, otežano sakupljanje i složeno izračunavanje velikog broja varijabli u hitnoj službi, uz podložnost nekih varijabli subjektivnoj interpretaciji. Također, uvrštavanje varijabli ovisnih o kirurškoj vještini (gubitak krvi, multipli zahvati, kontaminacija peritoneuma) u operacijski indeks rezultira višim očekivanim mortalitetom bolesnika kod manje vještih kirurga i maskira slabiju kvalitetu liječenja pri usporedbama očekivanog i opaženog mortaliteta (33).

Izvorni POSSUM je kreiran pomoću podataka sakupljenih na temelju raznih operacija iz domene opće kirurgije. Također se pokazalo da precjenjuje mortalitet bolesnika s rAAA (34). Stoga su se vremenom razvili novi predikcijski modeli, specifični za pojedine kirurške grane i zahvate, od kojih su za vaskularnu kirurgiju relevantni P-POSSUM (Portsmouth POSSUM), V-POSSUM (vaskularni POSSUM), RAAA-POSSUM (POSSUM za rupturirane aneurizme abdominalne aorte) i Cambridge-POSSUM. Kod svih navedenih modela izvedenih iz POSSUM-a, osnovni skup podataka i način bodovanja su jednaki POSSUM-u, a razlike su prisutne u parametrima regresijskih jednadžbi.

P-POSSUM je omogućio precizniju predikciju mortaliteta i usporedbu kvalitete liječenja kirurških bolesnika (35). Nakon toga je razvijen V-POSSUM, na osnovu P-POSSUM metodologije, koji je primijenjen u praćenju kontrole kirurškog liječenja vaskularnih bolesnika u Velikoj Britaniji i Irskoj (36).

P-POSSUM i V-POSSUM se u studiji Prytherch-a i suradnika nisu pokazali dovoljno pouzdanima u predikciji mortaliteta rupturiranih aneurizama abdominalne aorte (35), dok su Tambyraja i suradnici u prospektivnoj studiji utvrdili isto za V-POSSUM i RAAA-POSSUM (37). S druge strane, Harris i suradnici su precizno predvidjeli rani mortalitet nakon operacija rAAA korištenjem V-POSSUM jednadžbe (38).

Tang i suradnici su predložili novi model, Cambridge-POSSUM (39), koji se na njihovom uzorku pokazao kao kvalitetan za predikciju operacijskog mortaliteta i za elektivne i za hitne aneurizme.

Ukupno gledano, POSSUM modeli dobro predviđaju operacijski mortalitet elektivno operiranih aneurizama, ali se nisu pokazali dovoljno preciznima za predikciju operacijskog mortaliteta simptomatskih i rupturiranih aneurizama, čak i kad je hitnoća operacije bila uvrštena kao prediktorska varijabla (35). Zato je bilo potrebno kreirati zasebne modele za elektivne i hitne aneurizme (40). Osim toga, POSSUM modeli su zahtijevali bilježenje velikog broja varijabli, od kojih se mnoge ne analiziraju rutinski, što je predstavljalo dodatno opterećenje kirurgu i drugom medicinskom osoblju.

Stoga su se razvili modeli koji uključuju manji broj varijabli, prihvatljivih za rutinsko bilježenje u svakodnevnom kliničkom radu.

Tako su Samy i Murray 1994. godine uveli **Glasgow Aneurysm Score (GAS)** (41). On se računa iz pet prijeoperacijskih varijabli: dob, prisutnost hemoraškog šoka, bolesti miokarda, cerebrovaskularne bolesti i bolesti bubrega. Hemoraški šok je definiran kao prisutnost tahikardije, hipotenzije, bljedoće i znojenja. Bolest miokarda uključuje prethodno dokumentirani infarkt ili anginu pectoris. Cerebrovaskularna bolest obuhvaća sve stupnjeve moždanog udara i tranzitorne ishemijske atake. Bolest bubrega

je definirana bilo čime od navedenog: anamneza akutne ili kronične renalne insuficijencije, urea >20 mmol/L ili kreatinin >150 μ mol/L pri dolasku bolesnika u bolnicu.

Hardman i suradnici su 1996. godine također predložili pet čimbenika kao prediktore operacijskog mortaliteta: dob > 76 godina, gubitak svijesti od dolaska u bolnicu, znakovi ishemije na elektrokardiogramu (EKG), kreatinin > 190 μ mol/L i hemoglobin < 90 g/L (42). Indeks zauzima raspon od 0 do 5, a vrijednost veća ili jednaka broju 3, odnosno prisutnost 3 ili više od navedenih čimbenika je povezana sa 100% smrtnosti. **Hardman indeks** je najjednostavniji od svih do sada opisanih modela i jedini je stvoren na kohorti bolesnika operiranih hitno zbog rupturirane aneurizme abdominalne aorte.

Značajna korelacija između Hardman indeksa i mortaliteta je potvrđena u pet studija (16,42–45), dok u tri studije nije dokazana (31,46,47). No, Acosta i suradnici su meta-analizom dokazali jaku povezanost između Hardman indeksa i mortaliteta (20). Također su utvrdili da varijabla „znakovi ishemije na EKG-u“ nije toliko korisna kao što je predložio Hardman, jer definirajući kriteriji (spuštena ST-spojnicica i promjene T-vala) imaju nisku specifičnost za detekciju ishemije miokarda u usporedbi s kontrastnom ehokardiografijom ili scintigrafijom (48,49). Također, od kirurga se ne može očekivati da jednostavno boduju EKG prema definirajućim kriterijima za ishemiju miokarda, zbog insuficijentne diskriminacijske snage grafičkog prikaza na elektrokardiogramu. Stoga su Acosta i suradnici uklonili EKG iz popisa prediktorskih varijabli i predložili revidirani Hardman indeks, bez EKG-a (20), čiju su prediktivnu kvalitetu potvrdili Karkos i suradnici na uzorku od 41 bolesnika operiranih endovaskularno zbog RAAA (50).

Tang i suradnici su 2007. godine predložili **VBHOM (Vascular Biochemistry and Haematology Outcome Model)** (51), koji koristi minimalni skup ulaznih varijabli za predviđanje ishoda - serumsku ureju, kalij i natrij, hemoglobin, leukocite, dob, spol i način prijema. Prednost mu je u korištenju jednostavnih i objektivnih kliničkih parametara koji se lako i rutinski određuju, a također omogućuje zajedničko modeliranje elektivnih i hitnih aneurizama. Dizajniran je da zaobiđe problem nedostajućih podataka, jer zahtijeva malo varijabli, ali ne tolerira slučajeve s nedostajućim podacima.

Tambyraja i suradnici su iste, 2007. godine kreirali **ERAS (Edinburgh Ruptured Aneurysm Score)**, koji se derivira iz tri prijeoperacijske varijable: hemoglobin manji od 90 g/L, najbolji Glasgow Coma Score (GCS) manji od 15, te sistolički krvni tlak manji od 90 mmHg. Vrijednosti ERAS-a mogu biti ≤ 1 , 2 ili 3, što odgovara vjerojatnosti mortaliteta od 30, 50 i 80%, slijedom navođenja (52). Prednost mu je što je zasnovan na malom broju prediktorskih varijabli, koje se lako bilježe u okviru hitne službe.

Svi do sada prikazani predikcijski modeli su nastali korištenjem metode binarne logističke regresije (53).

Kvaliteta modela binarne logističke regresije ograničena je veličinom uzorka. Općenito je pravilo da izrada modela logističke regresije zahtijeva najmanje 10 „događaja“ po jednoj prediktorskoj varijabli. „Događaj“ se definira kao entitet koji pripada manje učestaloj klasi kriterijske varijable.

Drugi je izvor poteškoća prevelika korelacija između prediktora, što povećava standardne pogreške koeficijenata i smanjuje vjerojatnost konvergencije.

Treći je problem velik broj nedostajućih vrijednosti varijabli, što je osobito problematično kod binarnih kategorijskih varijabli, za koje model ne može imputirati

vrijednosti, jer je prirodni logaritam nule nedefiniran. Tome se može doskočiti smanjenjem dimenzionalnosti prostora (smislenim udruživanjem većeg broja kategorijskih prediktora u jedan) ili dodavanjem konstante svim vrijednostima.

Četvrti je problem potpuna separacija, kod koje prediktori savršeno predviđaju kriterij, odnosno sve entitete svrstavaju točno. U tom slučaju je obično prisutna pogreška u ulaznom skupu podataka, te ga treba provjeriti.

Stupnjevita logistička regresija automatski odabire relevantne prediktivne varijable, u nizu koraka. Tako se rješava problem prevelikog broja prediktora u odnosu na veličinu uzorka (54). Postoje tri glavna pristupa u odabiru relevantnih prediktora: anterogradni, retrogradni i dvosmjerni. Glavni problem stupnjevite regresije je pretraživanje velikog prostora mogućih modela, pri čemu je sklona pretjeranoj prilagodbi modela. Stoga će njeni rezultati često bolje odgovarati uzorku nego novim podacima. Ovaj se problem može donekle kompenzirati postavljanjem dovoljno striktnog kriterija za dodavanje ili uklanjanje varijabli, ali to povećava rizik od isključenja bitnih varijabli.

Upravo stoga što klasične regresijske metode ne toleriraju mali uzorak s velikim brojem prediktora i nedostajućih vrijednosti, a stupnjevita regresija uzrokuje preprilagođenost modela, u domenama s gore navedenim obilježjima je potrebno koristiti druge načine selekcije prediktorskih varijabli. Upravo se u rješavanju tog problema očituje vrijednost metoda dubinske analize podataka, osobito udruženih u „ansambl“ metode.

Dubinska analiza podataka je primjena postupaka strojnog učenja u analizi podataka. Za razliku od statistike koja je usmjerena na procjenu vjerojatnosti odnosa koji postoje u skupovima podataka, dubinska analiza teži otkrivanju bilo kojih potencijalno korisnih informacija sadržanih u podacima, bez obzira na vjerojatnost (55).

Postoje dva glavna tipa strojnog učenja - nadzirano i nenadzirano. Kod nadziranog učenja je za izradu modela potreban skup entiteta za koje znamo točnu klasifikaciju. Cilj učenja je izgraditi model koji predviđa klasu na osnovi vrijednosti ostalih značajki novog entiteta. Rezultati nadziranog učenja se mogu prikazati u obliku pravila ili stabala odlučivanja. Metode slučajnih šuma (*engl. random forest*) generiraju modele visoke prediktivne vrijednosti, ali ne prikazuju rezultat u razumljivom obliku. No i takav oblik rezultata može znatno pomoći u razumijevanju podataka, odabiru važnih varijabli, otkrivanju izuzetaka u skupu primjera, te čišćenju podataka od pogrešaka. Ekspertna interpretacija njihovih rezultata može dovesti do generiranja novog znanja. Međutim, izvorni algoritmi slučajnih šuma su skloni odabiru kontinuiranih varijabli ili diskretnih varijabli s velikim brojem kategorija. Stoga su za analizu domena s različitim tipovima varijabli razvijeni novi algoritmi temeljeni na nepristranoj selekciji varijabli (56).

Kod nenadziranog učenja primjeri nisu klasificirani. Takvo se učenje sastoji od traženja grupa sličnih entiteta, varijabli koje se pojavljuju zajedno u entitetima („analiza potrošačke košarice“), te prepoznavanja čestih uzoraka, odnosno asocijativnih pravila (57). Rezultat učenja iz neklasificiranih primjera je nepouzdaniji od rezultata nadziranog učenja (55).

Do sada su, od svih metoda strojnog učenja, samo umjetne neuronske mreže korištene u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte (58). Umjetne neuronske mreže su metoda dubinske analize podataka koja za učenje koristi računalni model mreže živčanih stanica (neurona). Neuronska mreža se razvija na učenju iz iskustva i može predvidjeti nelinearne odnose između varijabli, koji nisu inače uočljivi. To joj je prednost nad logističkom regresijom (59).

Pretraživanjem elektronske baze podataka PUBMED tijekom izrade ove studije pronađena su dva rada koja koriste metodologiju umjetnih neuronskih mreža u domeni rAAA. Turton (58) i suradnici su 2000. godine prvi objavili korištenje umjetne neuronske mreže u predikciji operacijskog mortaliteta rupturiranih aneurizama. Osjetljivost modela je bila 86,4%, a specifičnost 79,3%. Međutim, u studiji Hadjianastassiou-a i suradnika logistička regresija je bila preciznija od prosudbe eksperta i umjetne neuronske mreže u predikciji mortaliteta rAAA (60).

II. HIPOTEZA

Kombiniranjem metoda dubinske analize podataka i statističkih metoda može se izgraditi model predviđanja operacijskog mortaliteta rupturiranih aneurizama abdominalne aorte koji će imati bolje prediktivne karakteristike nego postojeći modeli.

III. CILJEVI RADA

PRIMARNI CILJ:

1. razviti model predviđanja operacijskog mortaliteta rupturiranih aneurizama abdominalne aorte

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. identificirati čimbenike operacijskog mortaliteta kod rupturiranih aneurizama abdominalne aorte
2. razviti više modela predviđanja operacijskog mortaliteta i odabrati najbolji uz kriterij najveće predikcijske snage
3. usporediti prediktivne karakteristike novog modela predviđanja s postojećima

IV. ISPITANICI I METODE

ISPITANICI

U studiju su uključeni svi bolesnici operirani u Zavodu za vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb s dijagnozom rAAA (I71.3 u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema) od 1996 do 2010. godine, prema podacima dostupnima iz popisa učinjenih operacija.

Od 165 bolesnika, koji su bili operirani zbog rAAA u navedenom razdoblju, iz studije je isključeno 69 zbog nedostupnosti njihovih povijesti bolesti, te je za analizu ostalo 96 bolesnika.

MJERENJA

Za analizu je odabrano 105 prijeoperacijskih (tablica 1, str. 13-15), operacijskih (tablica 2, str. 16 i 17) i poslijeoperacijskih (tablica 3, str. 18) varijabli, odabranih na temelju rezultata publiciranih istraživanja, a uključene su i nove, do sada neistražene u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte. Za kriterijsku varijablu je odabran operacijski mortalitet (smrtni ishod unutar 30 dana od operacije).

Tablica 1. Popis i obilježja istraženih prijeoperacijskih varijabli.

Naziv varijable	Kategorije ili mjerne jedinice	Mjerna skala
Dob	godina	Intervalna
Muški spol	DA, NE	Nominalna
Dislipoproteinemija	DA, NE	Nominalna
Inzulin-ovisni dijabetes melitus	DA, NE	Nominalna
Inzulin-neovisni dijabetes melitus	DA, NE	Nominalna
Dijabetes melitus	DA, NE	Nominalna

Tablica 1. Popis i obilježja istraženih prijeoperacijskih varijabli.

Naziv varijable	Kategorije ili mjerne jedinice	Mjerna skala
Hipertenzija	DA, NE	Nominalna
Koronarna bolest	DA, NE	Nominalna
Infarkt miokarda	DA, NE	Nominalna
Kardiomiopatija ili srčana insuficijencija	DA, NE	Nominalna
Bolest srca	DA, NE	Nominalna
Cerebrovaskularna bolest	DA, NE	Nominalna
Prijeoperacijska bubrežna funkcija	DA, NE	Nominalna
Pušenje	DA, NE	Nominalna
Kronična opstruktivska bolest pluća	DA, NE	Nominalna
Alkohol	DA, NE	Nominalna
Prethodne laparotomije ili torakotomije	DA, NE	Nominalna
Trajanje tegoba (dana)	dan	Intervalna
Trajanje tegoba (sati)	≤3 sata, 3-6 sati, 6-12 sati, 12-24 sata, ≥ 24 sata	Ordinalna
Način dolaska	s drugog odjela, iz hitne ambulante, iz druge bolnice	Nominalna
Vrijeme od dolaska u bolnicu do operacije	min	Intervalna
Vrijeme od prijema u bolnicu do operacije	min	Intervalna
Aneurizma poznata od prije	DA, NE	Nominalna
Sistolički tlak	mmHg	Intervalna
Dijastolički tlak	mmHg	Intervalna
Hemoraški šok	DA, NE	Nominalna
Srčana frekvencija	otkucaja u minuti	Intervalna
Respiracijski status prije operacije	dispnoičan, eupnoičan	Nominalna
Srčani arest prije operacije	DA, NE	Nominalna
Poremećaj svijesti	DA, NE	Nominalna
Kolaps	DA, NE	Nominalna

Tablica 1. Popis i obilježja istraženih prijeoperacijskih varijabli.

Naziv varijable	Kategorije ili mjerne jedinice	Mjerna skala
Promjer aneurizme	mm	Intervalna
Hematokrit prije operacije	indeks	Intervalna
Hemoglobin prije operacije	g/L	Intervalna
Na prije operacije	mmol/L	Intervalna
K prije operacije	mmol/L	Intervalna
Urea prije operacije	mmol/L	Intervalna
Kreatinin prije operacije	μmol/L	Intervalna
Leukociti prije operacije	x10 ⁹ /L	Intervalna
Laktat prije operacije	mmol/L	Intervalna
POSSUM bodovi za radiološki nalaz na plućima	0, 1, 2, 4, 8	Ordinalna
POSSUM bodovi za radiološki nalaz na srcu	0, 1, 2, 4, 8	Ordinalna
Masa	kg	Intervalna
ASA status	1,2,3,4,5	Ordinalna
Krvna grupa	A, B, AB, 0	Nominalna
Rh pozitivan	DA, NE	Nominalna
Dan operacije	ponedjeljak – nedjelja (1 – 7)	Ordinalna
Mjesec operacije	siječanj – prosinac (1 – 12)	Ordinalna
Godina operacije	1996. - 2010.	Ordinalna
Godišnje doba	proljeće – zima (1 – 4)	Ordinalna
Operater	A, B, C, D, E	Nominalna
Dob operatera	godina	Intervalna
Broj asistenata	1 - ∞	Intervalna

Tablica 2. Popis i obilježja istraženih operacijskih varijabli.

Naziv varijable	Kategorije ili mjerne jedinice	Mjerna skala
Operacijski pristup	laparotomija, torakofrenolaparotomija	Nominalna
Intraperitonealna ruptura	DA, NE	Nominalna
Ilijačna aneurizma	DA, NE	Nominalna
Aortokavalna fistula	DA, NE	Nominalna
Disekcija	DA, NE	Nominalna
Tip aneurizme	infrarenalna, jukstarenalna, interrenalna, suprarenalna	Nominalna
Trajanje operacije	min	Intervalna
Trajanje infrarenalne okluzije	min	Intervalna
Nivo klemanja	infrarenalni, interrenalni, suprarenalni, torakalni	Nominalna
Rekonstrukcija renalnih arterija	DA, NE	Nominalna
Trajanje suprarenalne okluzije	min	Intervalna
Rekonstrukcija visceralnih arterija	DA, NE	Nominalna
Trajanje supravisceralne okluzije	min	Intervalna
Anastomoza	aortoaoortalna, aortoilijačna, aortofemoralna, aortoilijakofemoralna	Nominalna
Promjer vaskularne proteze	mm	Intervalna
Proizvođač vaskularne proteze	A, B, C	Nominalna
Resekcija ili sutura crijeva	DA, NE	Nominalna
Suture donje šuplje vene	DA, NE	Nominalna
Splenektomija	DA, NE	Nominalna
Ligacija renalne vene	DA, NE	Nominalna
Nefrektomija	DA, NE	Nominalna
Trombektomija ili embolektomija	DA, NE	Nominalna

Tablica 2. Popis i obilježja istraženih operacijskih varijabli.

Naziv varijable	Kategorije ili mjerne jedinice	Mjerna skala
Intraoperacijske komplikacije	DA, NE	Nominalna
Operacijska diureza	mL	Intervalna
Operacijska infuzija glukoze	mL	Intervalna
Operacijska infuzija NaCl	mL	Intervalna
Operacijska infuzija Ringerove otopine	mL	Intervalna
Operacijska infuzija Infuzola ili Ringer laktata	mL	Intervalna
Operacijska infuzija kristaloida	mL	Intervalna
Operacijska infuzija HAES-a ili Voluvena	mL	Intervalna
Operacijska infuzija Manitol	mL	Intervalna
Operacijska infuzija Haemacela	mL	Intervalna
Operacijska infuzija Soludexa 40	mL	Intervalna
Operacijska infuzija koloida	mL	Intervalna
Operacijska transfuzija koncentrata eritrocita	mL	Intervalna
Operacijska transfuzija plazme	mL	Intervalna
Operacijska autotransfuzija eritrocita	mL	Intervalna
Operacijska transfuzija trombocita	mL	Intervalna
Operacijska transfuzija albumina	mL	Intervalna
Operacijska transfuzija pune krvi	mL	Intervalna

Tablica 3. Popis i obilježja istraženih poslijeoperacijskih varijabli.

Naziv varijable	Kategorije ili mjerne jedinice	Mjerna skala
Hemoglobin poslije operacije	g/L	Intervalna
Na poslije operacije	mmol/L	Intervalna
K poslije operacije	mmol/L	Intervalna
Laktat poslije operacije	mmol/L	Intervalna
Kreatinin poslije operacije	μmol/L	Intervalna
Urea poslije operacije	mmol/L	Intervalna
Leukociti poslije operacije	x 10 ⁹ /L	Intervalna
Bubrežna funkcija poslije operacije	normalna, porast kreatinina, hemodijaliza	Nominalna
Respiracijska funkcija poslije operacije	ekstubacija, reintubacija, trajna mehanička ventilacija	Nominalna
Poslijeoperacijske komplikacije	bez komplikacije, nekirurške, kirurške	Nominalna
Reoperacija	DA, NE	Nominalna
Smrt	DA, NE	Nominalna

„Ruptura“ je definirana kao ekstravazacija krvi ili hematom izvan aneurizme na nalazu kompjutorizirane tomografije (CT), ili za vrijeme operacije. Bolesnici koji su bili hitno operirani zbog simptomatskih aneurizama, odnosno bez znakova rupture, nisu uključeni u studiju.

„Kolaps“ je definiran kao svaki gubitak svijesti, privremen ili trajan, koji je evidentiran prije dolaska u bolnicu.

„Poremećaj svijesti“ je definiran kao svaka vrijednost Glasgowske koma ljestvice manja od 15 od trenutka dolaska u bolnicu do operacije.

„Hemoraški šok“ je definiran kao prisutnost tahikardije (srčana frekvencija > 100 otkucaja u minuti) ili hipotenzije (sistolički tlak < 90 mmHg ili dijastolički tlak < 60 mmHg).

„Bolest srca“ je definirana kao prethodno dokumentirani infarkt ili angina pektoris, prethodna aortokoronarna prenosnica ili perkutana koronarna intervencija.

„Cerebrovaskularna bolest“ je definirana prisutnošću moždanog udara, tranzitorne ishemijske atake ili karotidne, odnosno vertebrobazilarne stenoze u anamnezi.

„Bolest bubrega“ je definirana kao pozitivna anamneza akutne ili kronične renalne insuficijencije, urea >20 mmol/L ili kreatinin >150 μ mol/L pri dolasku bolesnika u bolnicu.

„Poslijeoperacijske komplikacije“ su bile definirane kao kirurške ako su zahtijevale kiruršku reintervenciju (primjerice: dehiscenca laparotomijske rane, sindrom intraabdominalnog odjeljka, gangrena crijeva, pneumotoraks, likvidotoraks); te kao nekirurške, ako nije bila indicirana kirurška reintervencija (primjerice: pneumonija, flebotromboza, kardijalna dekompenzacija, akutni infarkt miokarda).

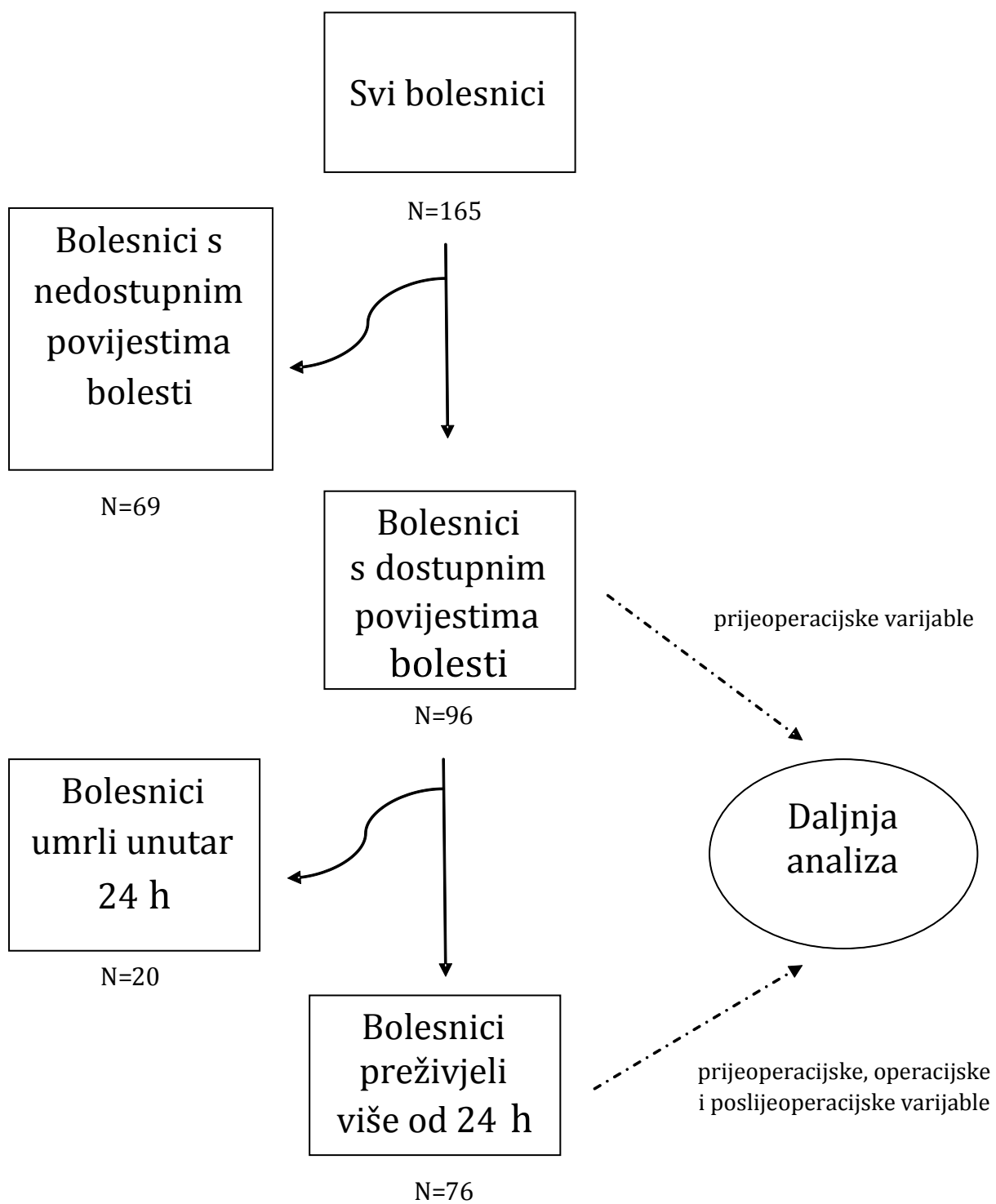
Svi pacijenti s dijagnozom rAAA su bili operirani i nikom nije bila zanijekana operacija.

Bolesnici su nakon operacije bili praćeni do 30 dana nakon operacije ili smrti. Svi bolesnici otpušteni ranije od 30 dana nakon operacije su bili praćeni ambulantno i svi su preživjeli više od 30 dana.

U prvom koraku analize istražen je cijeli skup bolesnika. Za analizu ovog skupa su korištene samo prijeoperacijske varijable. Operacijske i poslijeoperacijske varijable nisu

bile primjenjive, obzirom da je skup uključio i bolesnike koji su umrli tijekom ili unutar 24 sata od operacije.

U drugom koraku su iz analize isključeni bolesnici koji su umrli za vrijeme ili unutar 24 sata od operacije. Reducirani skup bolesnika koji su preživjeli najmanje 24 sata je obuhvatio 76 ispitanika, i za njegovu analizu su korištene sve varijable (slika 1).



Slika 1. Dijagram toka studije.

OBRADA PODATAKA

Skup svih bolesnika s dostupnim povijestima bolesti i podskup bolesnika koji su preživjeli više od 24 sata su zasebno proučeni univarijatnom statističkom i dubinskom analizom podataka.

Za opis distribucija numeričkih varijabli korištene su mjere centralne tendencije i varijabilnosti, pri čemu su za simetrično distribuirane numeričke varijable analizirane srednje vrijednosti i standardne devijacije, dok su za nesimetrično distribuirane numeričke varijable analizirani medijani i rasponi, odnosno minimalne i maksimalne vrijednosti. Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Proporcije kvalitativnih varijabli su prikazane tablicama kontingencije.

Razlike u proporcijama kvalitativnih varijabli su evaluirane χ^2 testom ili Fisherovim egzaktnim testom (kad su očekivane vrijednosti u oknu tablice bile manje od 5). Razlike u numeričkim varijablama su evaluirane neparametrijskim Mann-Whitney U testom zbog velikog broja varijabli čija distribucija nije bila normalna. Statistička značajnost rezultata je interpretirana na razini od 0,05.

Dubinska analiza podataka je provedena korištenjem metoda za kreiranje stabala odlučivanja i slučajnih šuma.

Opsežnost podrezivanja stabala odlučivanja u programu WEKA (algoritam J48) je modelirana varijacijom čimbenika pouzdanosti podrezivanja i najmanjeg dozvoljenog broja entiteta u listu stabla, a osjetljivost i specifičnost pravila odlučivanja promjenom parametra generalizacije.

Za metodu slučajnih šuma korišten je „cforest“ algoritam u programu R, temeljen na nepristranoj selekciji varijabli (56,61,62). Za selekciju relevantnih varijabli korištena je mjera permutacijske važnosti. Varijabla je odabrana kao relevantna, ako joj je permutacijska važnost bila pozitivna i veća od apsolutne vrijednosti najveće evidentirane negativne permutacijske važnosti. Razlog tome je činjenica da je permutacijska važnost irelevantnih varijabli slučajno distribuirana oko nule (63).

Za validaciju predikcijskih modela korištena je osjetljivost, specifičnost i diskriminacijska sposobnost modela, koja je procijenjena ROC analizom (*eng. „Receiver Operating Characteristic“ – radna karakteristika prijemnika, odnosno mjernog instrumenta ili modela*).

Kriterij adekvatnosti modela dubinske analize podataka za odabir sastavnih varijabli za primjenu stupnjevite logističke regresije bio je: osjetljivost modela jednaka ili veća od 50%, specifičnost jednaka ili veća od 70% i površina ispod ROC krivulje jednaka ili veća od 70%. U stupnjevitu logističku regresiju su kao polazne varijable uvrštene i one kod kojih je univarijatnom analizom ustanovljena značajna povezanost ($P < 0,05$) s operacijskim mortalitetom (slika 2, str. 25).

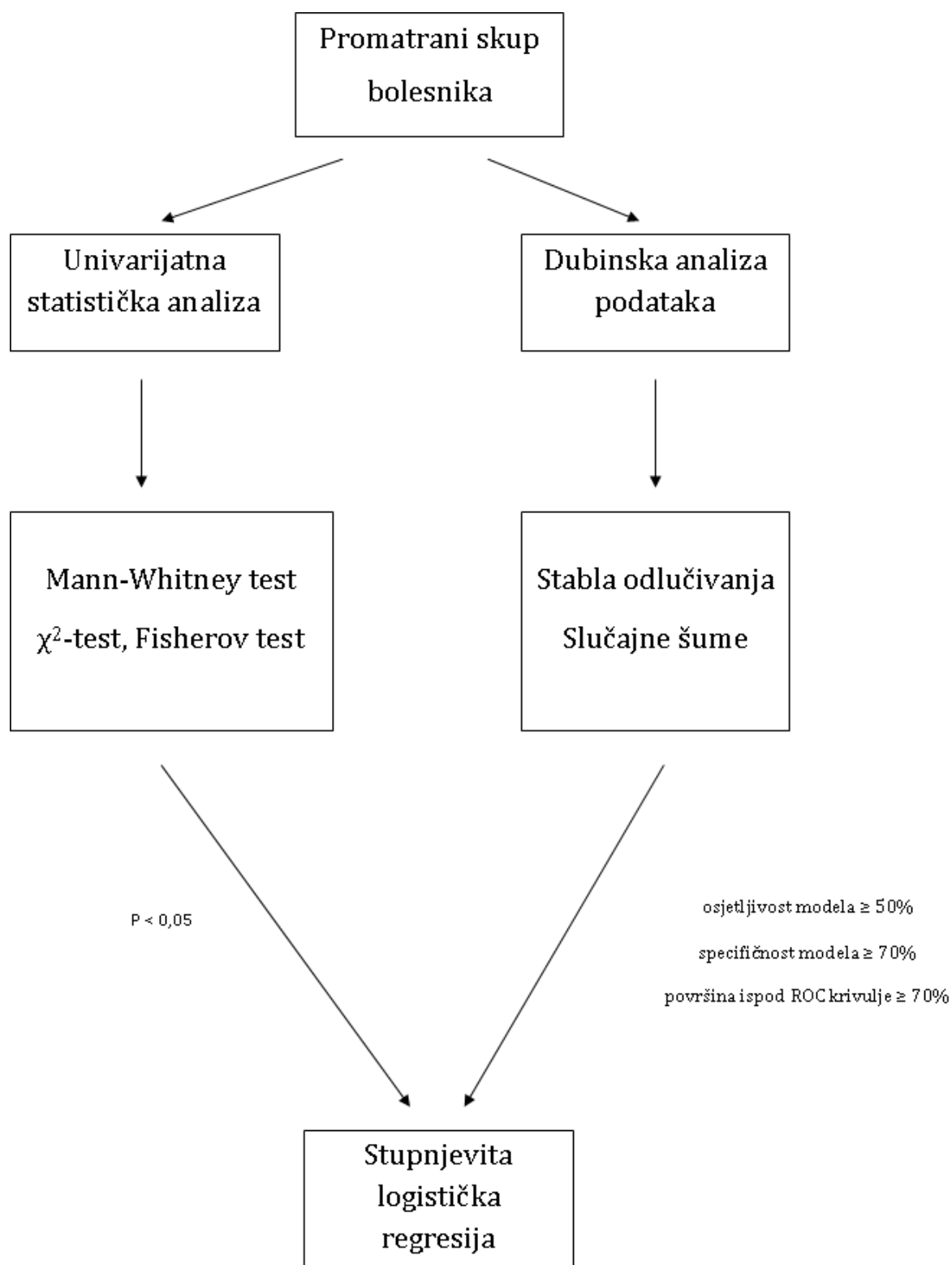
Stupnjevitom logističkom regresijom su izvedena dva predikcijska modela: prvi, koji je uključio sve bolesnike („model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta“), i drugi, reducirani, iz kojeg su isključeni bolesnici umrli unutar 24 sata („model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta“).

Prospektivna validacija prvog modela je učinjena pomoću podataka dohvatljivih iz elektronske baze podataka bolesnika koji su operirani zbog RAAA u Kliničkom bolničkom Centru Zagreb 2012. i 2013. godine. Validacijski skup podataka je obuhvatio

17 bolesnika (14 muškaraca i 3 žene), čija je prosječna dob bila 75 godina. Pet bolesnika je imalo poremećaj svijesti, četiri je u anamnezi imalo prethodne laparotomije ili torakotomije, a kod dvojice je aneurizma bila otprije poznata. Sedam bolesnika iz validacijskog skupa je preminulo unutar 30 dana. Kriterij kvalitete modela u prospektivnoj validaciji bila je dobra diskriminacijska moć na novom uzorku, definirana površinom ispod ROC krivulje većom od 0,7. Za optimalan klasifikacijski prag odabrana je točka na ROC krivulji kod koje je zbroj osjetljivosti i specifičnosti maksimalan. U slučaju da model ne zadovolji prethodni kriterij, uklanjanjem varijable s najvećom P-vrijednosti izvest će se jednostavniji model, uz pretpostavku da se reduciranjem dimenzionalnosti modela smanjuje učinak pretjerane prilagodbe uzorku i time postiže veća univerzalnost.

Za validaciju postojećih predikcijskih modela (GAS, ERAS, revidirani Hardman indeks) na uzorku bolesnika iz ove studije svakom ispitaniku je pridružena bodovna vrijednost definirana pojedinim modelom. Diskriminacijska moć modela je proučena ROC analizom. Ispitanici kod kojih nisu bile poznate vrijednosti varijabli potrebnih za izračun bilo kojeg od navedenih indeksa su isključeni iz ROC analize.

Obrada podataka je učinjena u programima „WEKA 3.6.4“ (64) i „R 3.0.2“ (65). Grafikoni permutacijske važnosti varijabli modela slučajnih šuma su učinjeni u programu Microsoft Excel (2007).



Slika 2. Dijagram toka odabira varijabli u studiji.

V. REZULTATI

MODEL PREDVIĐANJA UKUPNOG OPERACIJSKOG MORTALITETA

Od 96 operiranih bolesnika (19 žena i 77 muškaraca), umrlo ih je 50 (52,08%). Od tog broja ih je 20 umrlo unutar 24 sata od operacije. Skupine preživjelih i umrlih bolesnika su se statistički značajno razlikovale po dobi ($P = 0,040$), koncentraciji kreatinina prije operacije ($P = 0,042$) i ASA statusu ($P = 0,033$) (tablica 4).

Tablica 4. Obilježja distribucija numeričkih varijabli (N – broj poznatih vrijednosti, MIN – minimum, MED – medijan, MAX – maksimum, 25p – 25. percentila, 75p – 75. percentila, * = $P < 0,05$).

Varijabla	Preživjeli						Umrli					
	N	MIN	25p	MED	75p	MAX	N	MIN	25p	MED	75p	MAX
Dob*	46	45	61,25	68	73	79	50	54	64,25	72	76,75	86
Trajanje tegoba (dana)	42	0	0	1	3	98	48	0	0	1	3	31
Trajanje tegoba (sati)	43	1	3	5	5	7	46	1	3	4	5	5
Trajanje boravka	46	11	12	16	18	73	50	0	1	5	16,75	44
Sistolički tlak	46	60	90	120	140	220	50	40	80	100	140	200
Dijastolički tlak	46	0	60	80	85,25	140	50	0	46,25	67,50	90	120
Srčana frekvencija	44	50	75	90	107,75	140	50	50	80	100	120	161
Vrijeme od dolaska do operacije	25	1	30	125	240	420	32	1	60,75	130	282,50	960
Vrijeme od prijema do operacije	45	0	25	40	110	445	49	1	15	30	75	195
Dob operatera	46	36	44	48	52,75	58	50	38	44	47,50	51,75	64
Masa	42	50	70	80	88,75	145	46	50	70	82,50	93,75	160
ASA status*	36	2	3	4	4	5	41	3	4	4	5	5
Hemoglobin prije operacije	44	59	97,25	116,50	142	151	47	51	89,50	106	118	142

Tablica 4. Obilježja distribucija numeričkih varijabli (N – broj poznatih vrijednosti, MIN – minimum, MED – medijan, MAX – maksimum, 25p – 25. percentila, 75p – 75. percentila, * = P < 0,05).

Varijabla	Preživjeli						Umrli					
	N	MIN	25p	MED	75p	MAX	N	MIN	25p	MED	75p	MAX
Na prije operacije	45	0	135	139	141	146	47	124	137	140	142	157
K prije operacije	44	2	4	4	5	5	47	3	4	4	4	7
Urea prije operacije	37	3	6	9	13	94	37	3	6	9	14	35
Kreatinin prije operacije*	35	6	90,50	126	154	320	35	77	114	144	220,50	656
Leukociti prije operacije	35	5	9,50	12	15,50	19	38	3	10	13	15,75	23
Laktat prije operacije	16	1	2	3	5	11	12	1	1	3,50	6,25	8
POSSUM bodovi za radiološki nalaz na plućima	37	1	1	1	1	8	36	1	1	1	5	8
POSSUM bodovi za radiološki nalaz na srcu	36	1	1	1	1	8	36	1	1	1	4	8
Promjer aneurizme	35	47	75,50	85	99,50	120	39	50	72,50	80	94	130
Dan operacije	46	1	2	4	5	7	50	1	2	4	5,75	7
Mjesec operacije	46	1	3	6,50	9	12	50	1	3	5	10	12
Godina operacije	46	1996	2000	2002,50	2005	2010	50	1996	1999	2003	2007	2010
Broj asistenata	44	2	2	2	2,25	4	50	1	2	2	3	5

Statistički značajna razlika između skupina preživjelih i preminulih bolesnika je ustanovljena i za kvalitativne varijable „Poremećaj svijesti“, „Prethodne laparotomije ili torakotomije“ i „Arest prije operacije“ u Fisherovom egzaktnom testu (tablica 5).

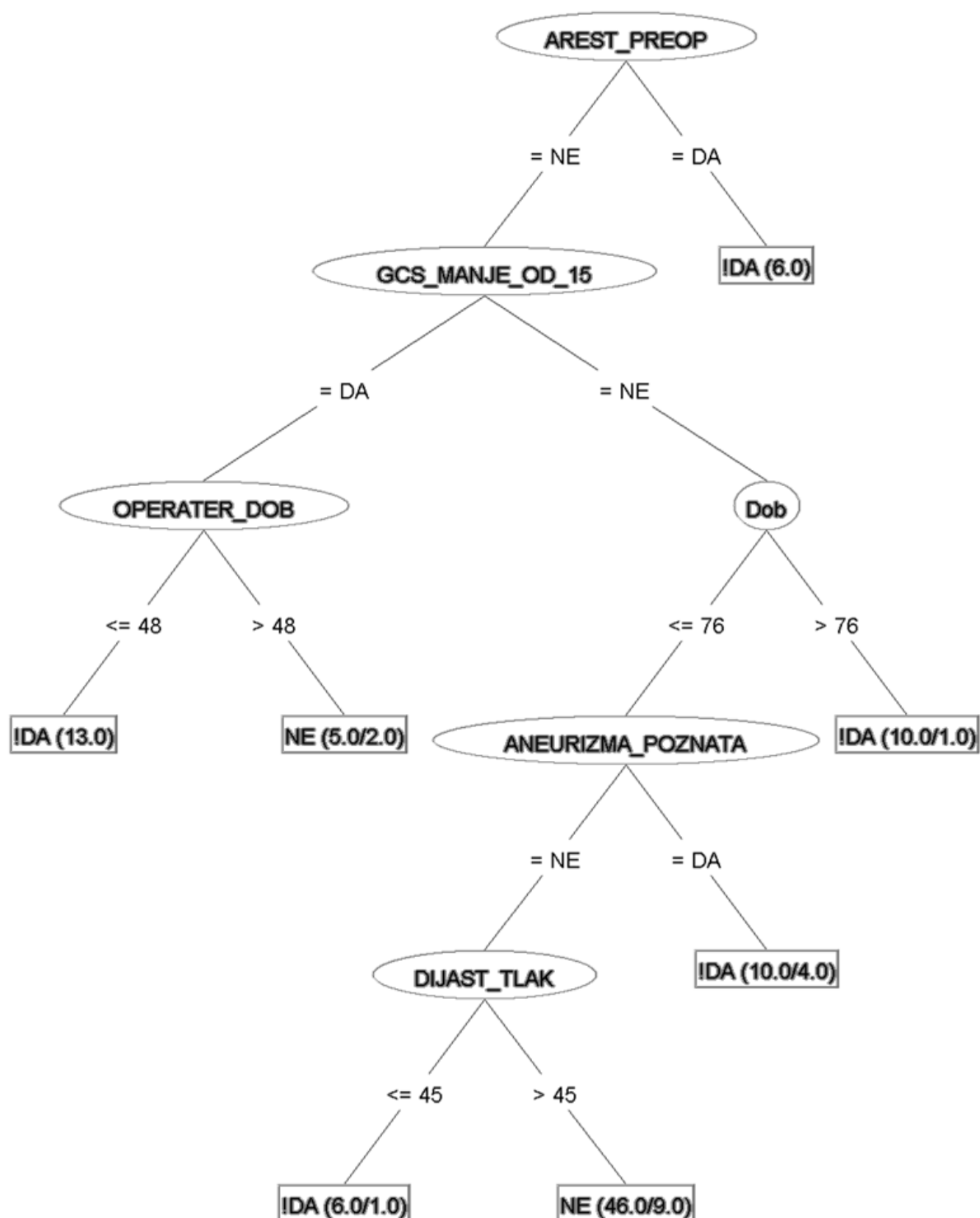
Tablica 5. Kvalitativne varijable koje su bile statistički značajno povezane s operacijskim mortalitetom (NP – nedostajući podatci, P – P vrijednost).

Varijabla	SMRT			P
		NE	DA	
Arest prije operacije	NE	46	44	0,027
	DA	0	6	
Poremećaj svijesti	NE	43	31	< 0,001
	DA	3	19	
Prethodne laparotomije ili torakotomije	NE	34	25	0,015
	DA	10	24	
	NP	2	1	

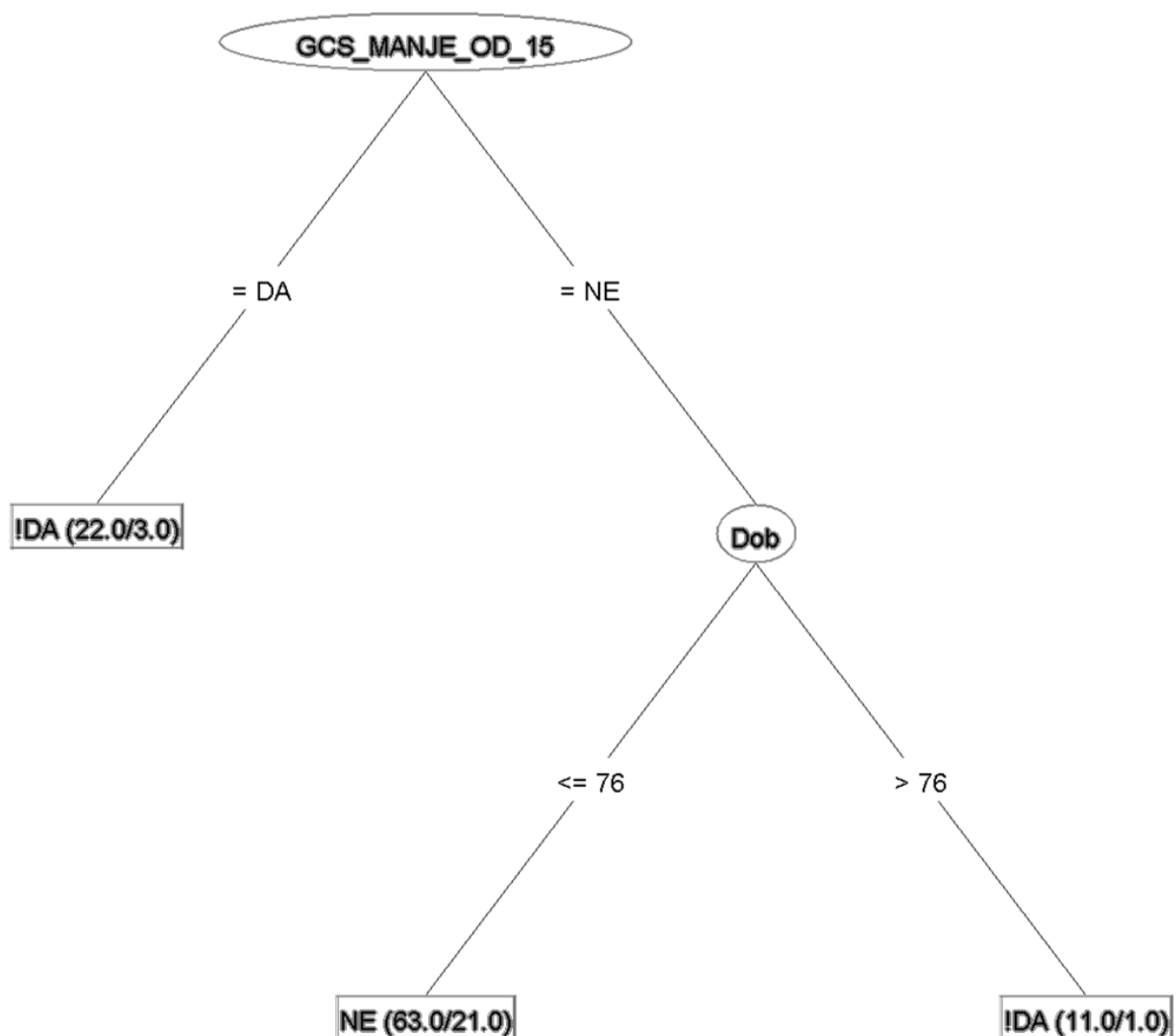
Primjenom J48 algoritma u programu WEKA, uz primjenu čimbenika pouzdanosti podrezivanja od 0,25 i definiciju najmanjeg broja od 5 entiteta po listu stabla, otkrivene su i druge značajne varijable (slika 3, str. 29). Povećanjem parametra generalizacije na 10 je dobiveno jednostavnije stablo (slika 4, str. 30), koje je imalo nešto slabija prediktivna svojstva na istraživanom uzorku od prethodnog (tablica 6).

Tablica 6. Prediktivne kvalitete stabala odlučivanja stvorenih J48 algoritmom u programu Weka, u ovisnosti o parametru generalizacije. PPV – pozitivna prediktivna vrijednost, AUC – površina ispod ROC krivulje.

Parametar generalizacije	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	AUC
5	0,698	0,706	0,712	0,753
10	0,635	0,635	0,636	0,706



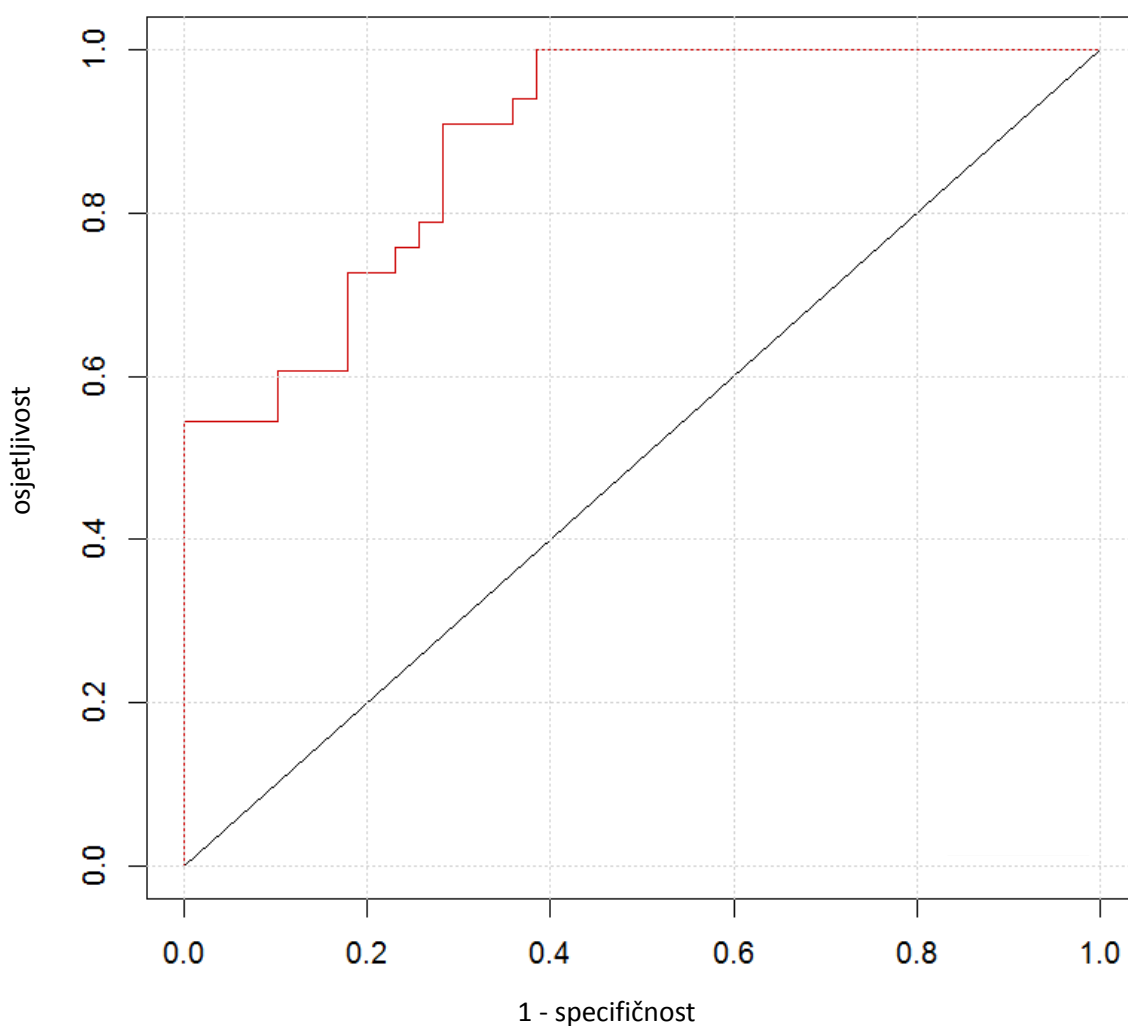
Slika 3. Stablo odlučivanja izvedeno J48 algoritmom u programu Weka, uz parametar generalizacije 5 [**!DA** - preminuli, **NE** - preživjeli, **(x/y)** : x - točno klasificirani bolesnici, y - netočno klasificirani bolesnici].



Slika 4. Stablo odlučivanja izvedeno J48 algoritmom u programu Weka, uz parametar generalizacije 10 [**!DA** - preminuli, **NE** - preživjeli, **(x/y)** : x - točno klasificirani bolesnici, y - netočno klasificirani bolesnici].

Model slučajnih šuma stvoren „cforest“ algoritmom u programskom okruženju „R“ sastojao se od 500 stabala.

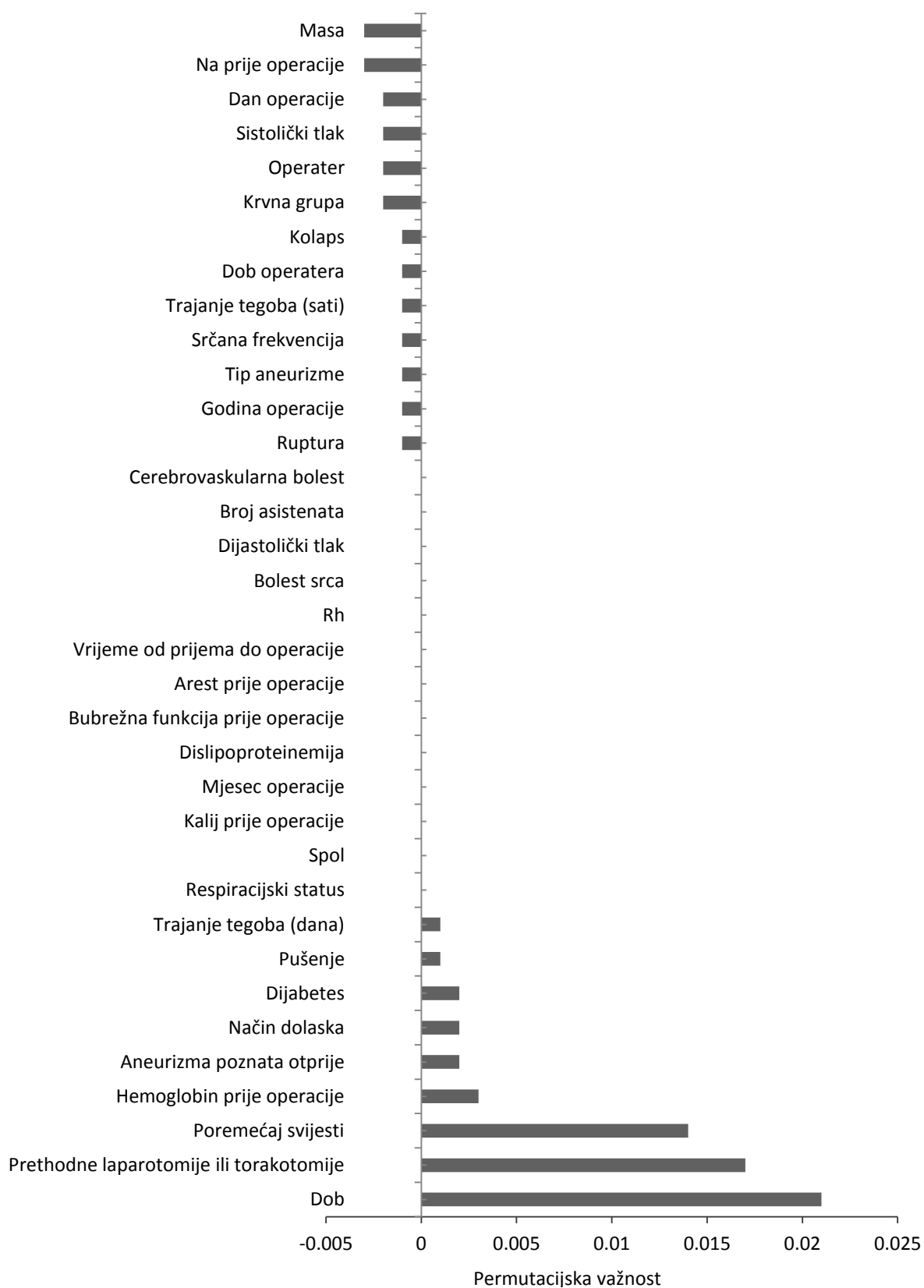
Diskriminacijska sposobnost modela slučajnih šuma je bila adekvatna, s područjem ispod ROC-krivulje od 0,889 (slika 5). Osjetljivost modela je iznosila 82,05%, a specifičnost 69,69%.



Slika 5. ROC analiza modela slučajnih šuma stvorenog „cforest“ algoritmom u programskom okruženju „R“.

Varijable koje su pozitivno utjecale na klasifikaciju, a imale su višu vrijednost permutacijske važnosti od apsolutne vrijednosti najvažnije varijable s negativnim utjecajem („Masa“, važnost -0,003), su bile: „Dob“ (važnost 0,021), „Prethodne

laparotomije ili torakotomije“ (važnost 0,017) i „Poremećaj svijesti“ (važnost 0,014),
(slika 6, str. 33).



Slika 6. Permutacijska važnost varijabli u modelu slučajnih šuma.

Varijable koje su prepoznate kao relevantne univarijatnom statističkom analizom i metodama dubinske analize podataka uključene su u izradu modela stupnjevite binarne logističke regresije, uz isključenje varijabli s velikim brojem nedostajućih vrijednosti (>10): „Kreatinin prije operacije“ (26 nedostajućih vrijednosti) i „ASA status“ (19 nedostajućih vrijednosti)(tablica 7).

Tablica 7. Varijable uključene u stupnjevit binarnu logističku regresiju.

Varijable
Prijeoperacijski arest
Dob
Poremećaj svijesti
Prethodne laparotomije ili torakotomije
Dijastolički tlak
Aneurizma poznata otprije
Dob operatera

Rezultirajući model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta, izveden stupnjevitom logističkom regresijom iz gore navedenih varijabli, prikazan je u tablici 8:

Tablica 8. Model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta, izveden stupnjevitom logističkom regresijom (B – koeficijenti, SE – standardna pogreška, OR – omjer šansi, 95% CI – 95% interval pouzdanosti za omjer šansi).

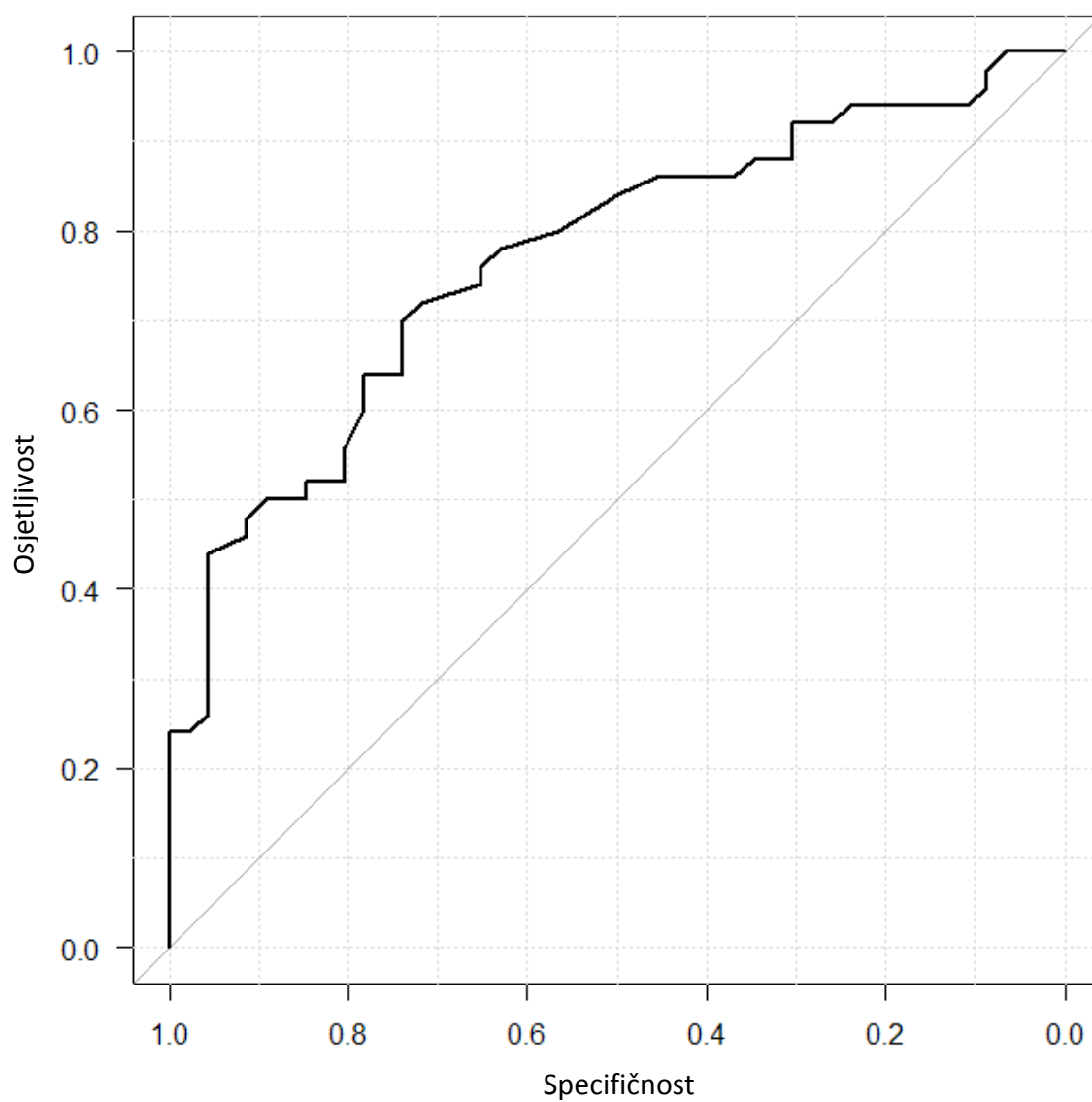
Varijabla	B	SE	P	OR	95% CI
Prethodne laparotomije ili torakotomije	1,035	0,499	0,038	2,816	1,058 - 7,494
Dob	0,063	0,030	0,035	1,065	1,005 - 1,130
Poremećaj svijesti	1,952	0,692	0,005	7,040	1,813 - 27,336
Konstanta	-4,949	2,089	0,018	0,007	

Iz konstante i regresijskih koeficijenata je rekonstruirana jednadžba logističke regresije:

$$\ln\left(\frac{R}{1-R}\right) = -4,949 + 0,063 \times Dob + 1,952 \times Poremećaj\ svijesti \\ + 1,035 \times Prethodne\ laparotomije\ ili\ torakotomije$$

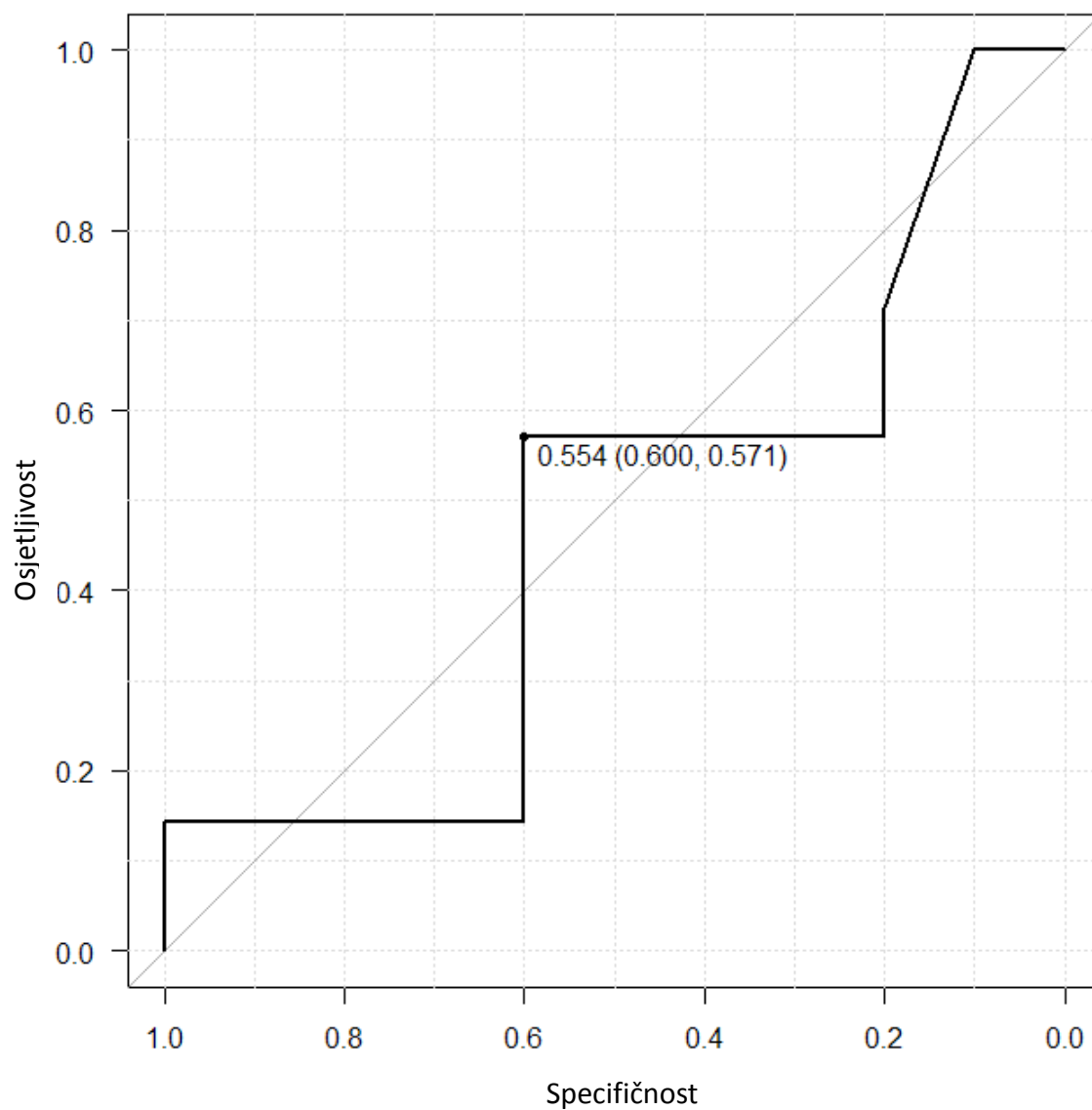
Dob je izražena u godinama, a prisutnost poremećaja svijesti i prethodnih laparotomija ili torakotomija u anamnezi vrijede po 1. Odsutnost poremećaja svijesti, te prethodnih laparotomija ili torakotomija u anamnezi daju po 0 bodova.

ROC analiza je pokazala dobru diskriminacijsku sposobnost modela na izvornim podatcima, s područjem ispod krivulje 0,770 (slika 7).



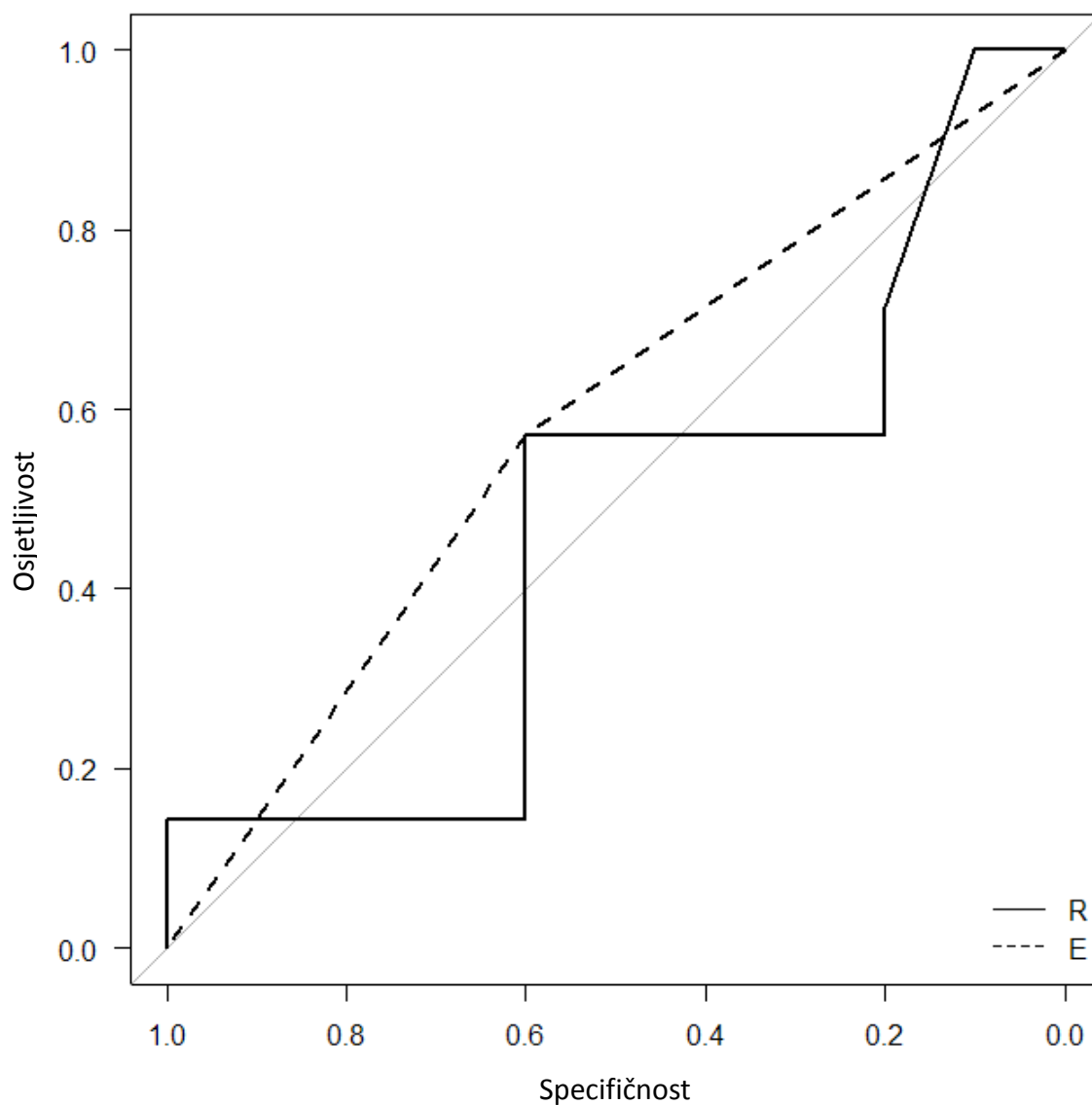
Slika 7. ROC analiza modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta.

Stvoreni model, međutim, nije imao dobru diskriminacijsku sposobnost na novim podacima (kod bolesnika operiranih 2011. i 2012. godine), s područjem ispod krivulje od 0,471 (slika 8).



Slika 8. ROC analiza modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta na skupu bolesnika operiranih 2011. i 2012. godine (istaknut je optimalni klasifikacijski prag vjerojatnosti smrtnog ishoda $R=0,554$; kod kojeg osjetljivost iznosi 0,571, a specifičnost 0,600).

Niti uz odabir optimalnog klasifikacijskog praga za očekivanu smrtnost $R > 0,554$, diskriminacijska sposobnost nije bila zadovoljavajuća, s područjem ispod krivulje od 0,586 (slika 9).



Slika 9. ROC analiza modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta na skupu bolesnika operiranih 2011. i 2012. godine (R - vjerojatnost smrtnog ishoda, E - očekivana smrtnost uz klasifikacijski prag $R > 0,554$).

Rezultati predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta na novim podacima (kod bolesnika operiranih 2011. i 2012. godine) su prikazani u tablici 9.

Tablica 9. Predviđanje operacijskog mortaliteta na novim podacima pomoću modela s tri prediktora, stvorenog stupnjevito logističkom regresijom (Logit – vrijednost logit funkcije, R – vjerojatnost smrtnog ishoda, E – očekivana smrtnost uz klasifikacijski prag $R > 0,554$; O – opažena smrtnost).

Dob	Prethodne		Logit	R	E	O
	Poremećaj svijesti	laparotomije				
		ili torakotomije				
83	1	1	3,267	0,963	1	0
81	0	0	0,154	0,538	0	1
73	0	1	0,685	0,665	1	0
72	1	0	1,539	0,823	1	1
87	0	0	0,532	0,630	1	0
72	0	1	0,622	0,651	1	0
79	0	0	0,028	0,507	0	1
76	0	0	-0,161	0,460	0	0
75	0	1	0,811	0,692	1	0
77	0	0	-0,098	0,476	0	0
76	1	0	1,791	0,857	1	1
76	1	0	1,791	0,857	1	1
65	0	0	-0,854	0,299	0	0
68	0	0	-0,665	0,340	0	0
82	0	0	0,217	0,554	0	1
62	0	0	-1,043	0,261	0	1
76	1	0	1,791	0,857	1	0

Kad je iz modela izdvojena varijabla s najvećom P vrijednošću (0,038), "Prethodne laparotomije ili torakotomije", preostale su varijable "Dob" i "Poremećaj svijesti" i kreiran je novi regresijski model na uzorku bolesnika operiranih 1996. – 2010. godine (Tablica 10).

Tablica 10. Model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta s dva prediktora - "Dob" i "Poremećaj svijesti" (B – regresijski koeficijent, SE – standardna pogreška, P – P-vrijednost, OR – omjer šansi, 95% CI – 95% interval pouzdanosti)

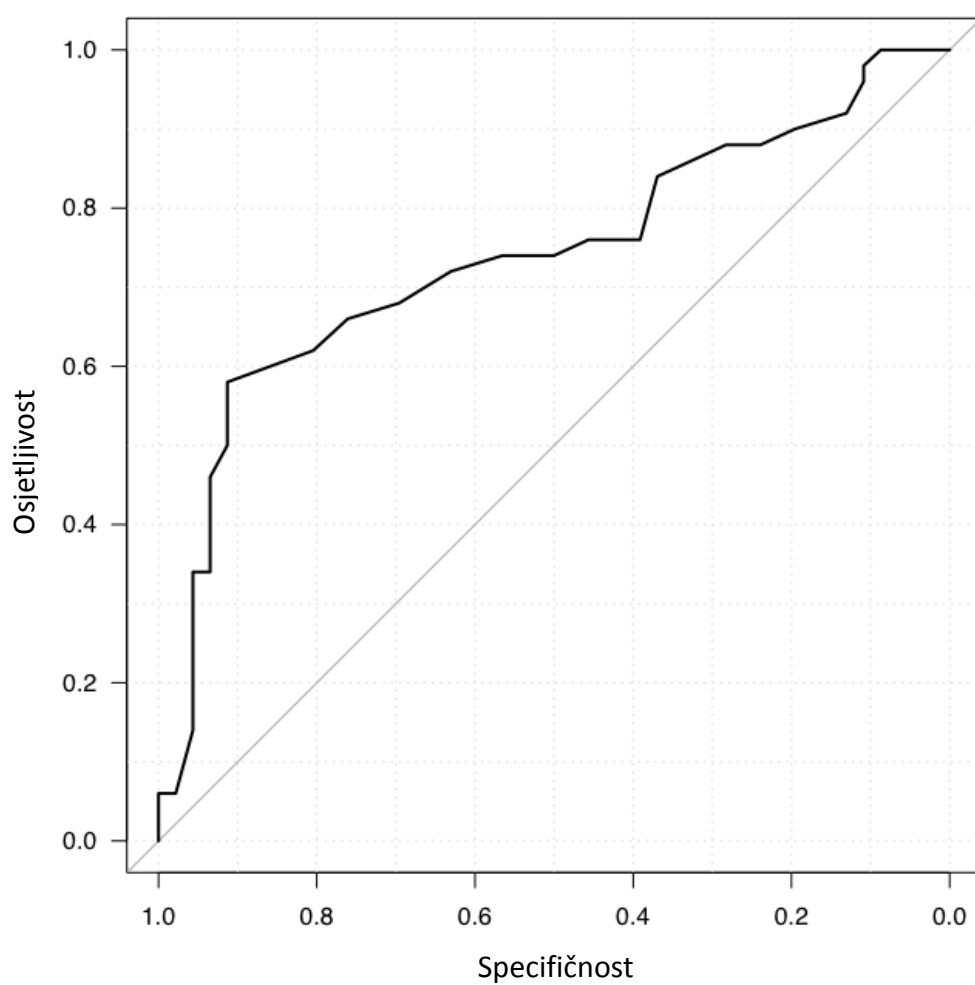
Varijabla	B	SE	P	OR	95% C.I.
Dob	0,060	0,029	0,037	1,062	1,003 - 1,123
Poremećaj svijesti	2,210	0,677	0,001	9,117	2,420 - 34,349
Konstanta	-4,432	1,999	0,027	0,012	

Iz regresijskih koeficijenata je kreirana slijedeća jednadžba:

$$\ln\left(\frac{R}{1-R}\right) = -4,432 + 0,06 \times Dob + 2,21 \times Poremećaj\ svijesti$$

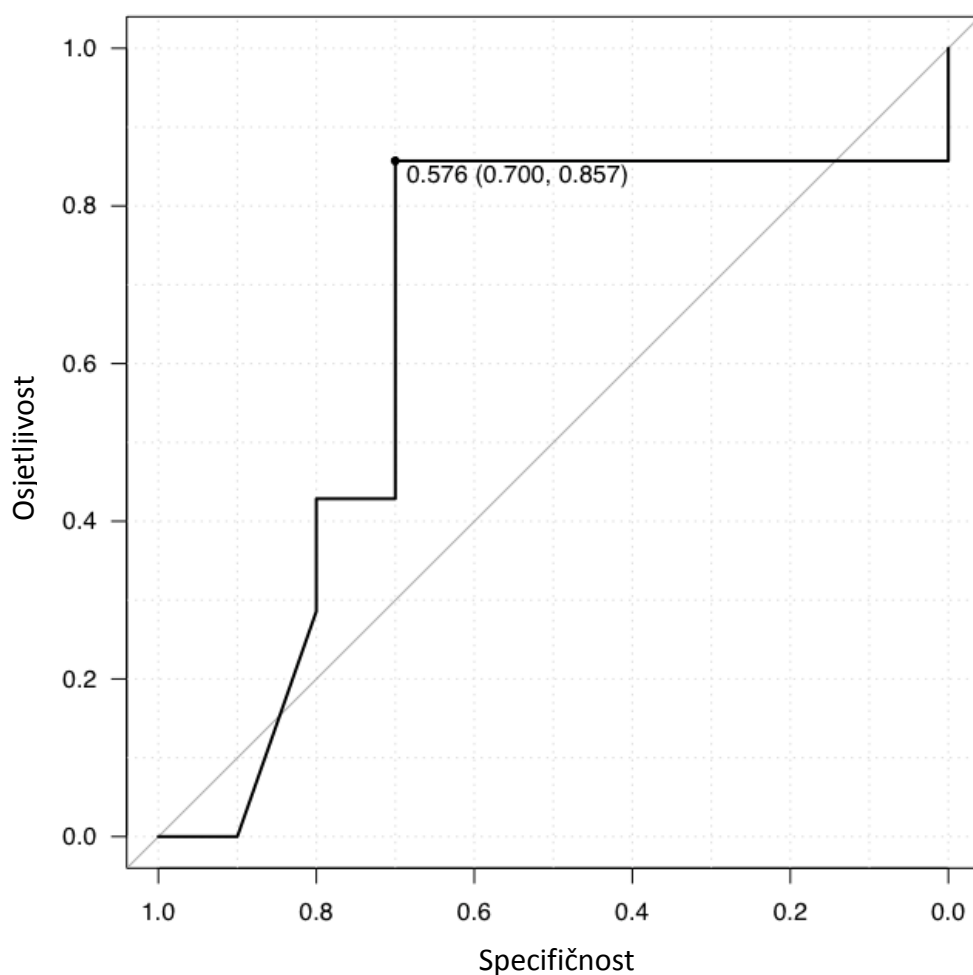
Dob je izražena u godinama, a prisutnost poremećaja svijesti vrijedi jedan. Odsutnost poremećaja svijesti vrijedi nula.

Ova jednadžba je imala dobru diskriminacijsku sposobnost na izvornim podacima, pri čemu je površina ispod ROC krivulje iznosila 0,739 (slika 10).



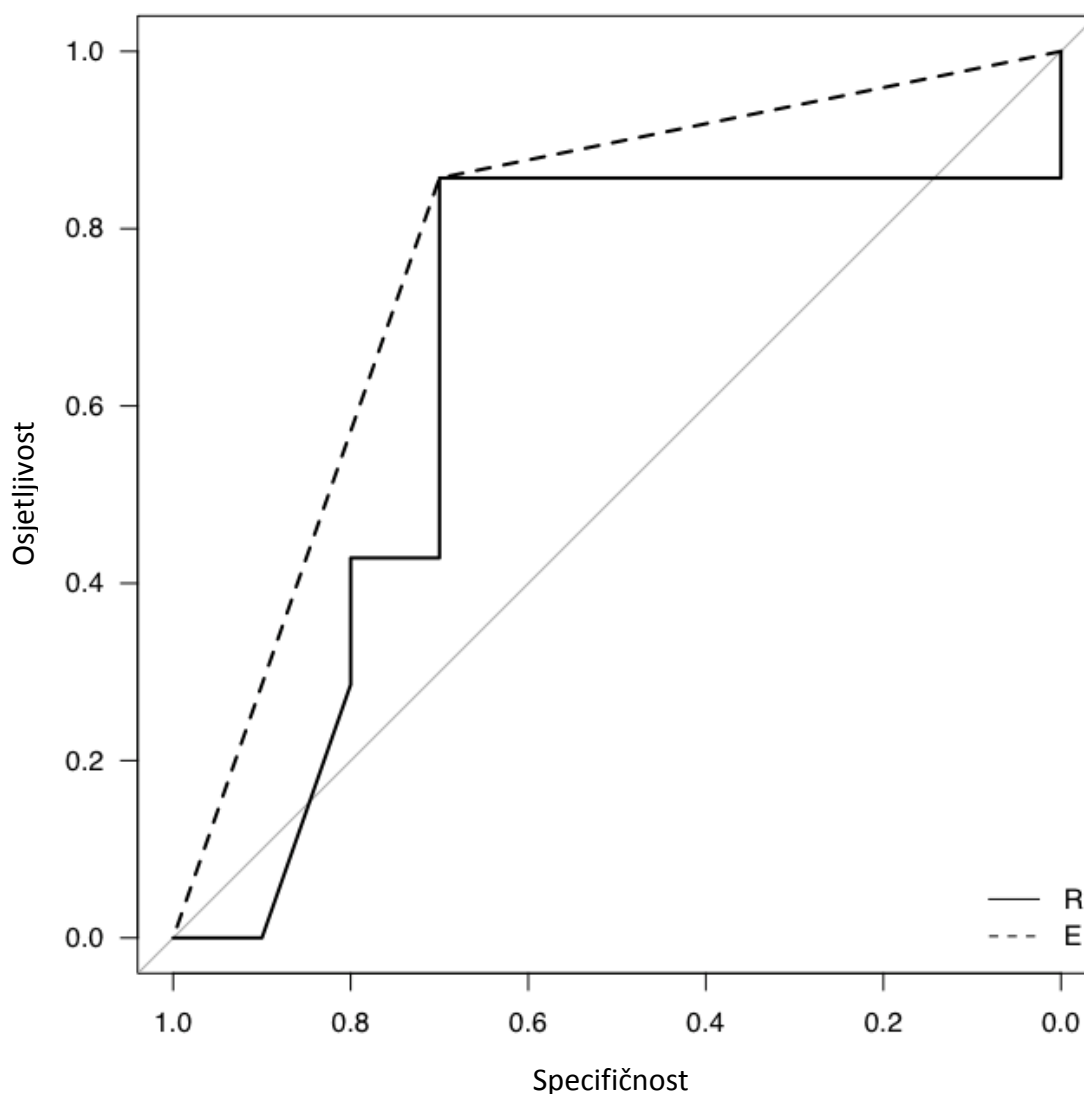
Slika 10. ROC analiza modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta s varijablama „Dob“ i „Poremećaj svijesti“.

Diskriminacijska sposobnost modela na novim podacima je bila zadovoljavajuća, s područjem ispod krivulje od 0,657. Kao klasifikacijski prag za očekivani smrtni ishod odabrana je vrijednost vjerojatnosti smrtnog ishoda od 0,576, kod koje je suma osjetljivosti i specifičnosti modela bila maksimalna (slika 11).



Slika 11. ROC analiza modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta s dva prediktora ("Dob" i Poremećaj svijesti") na novim podacima (na crti je istaknut preporučeni klasifikacijski prag vjerojatnosti smrtnog ishoda, 0,576, s maksimalnom vrijednosti sume osjetljivosti, 0,857, i specifičnosti, 0,700).

Kada je kao klasifikacijski prag za očekivani smrtni ishod odabrana vrijednost $R > 0,576$ (kod koje je osjetljivost modela iznosila 86%, a specifičnost 70%), klasifikator je pokazao još bolju diskriminacijsku sposobnost, uz područje ispod krivulje 0,779 (slika 12).



Slika 12. Diskriminacijska sposobnost modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta s dva prediktora („Dob“ i „Poremećaj svijesti“) na novim podacima (R = vjerojatnost smrtnog ishoda, E = predviđena smrtnost uz prag klasifikacije $R > 0,576$).

Primjenom jednadžbe na novim podacima, dobiveni su izračuni očekivane smrtnosti za bolesnike operirane 2011. i 2012. godine, koji su se dobro podudarali s očekivanim ishodom (Tablica 11). Apsolutna točnost modela je iznosila 76,5%.

Tablica 11. Predviđanje ukupnog operacijskog mortalita modelom s dva prediktora („Dob“ i „Poremećaj svijesti“) na novim podacima (Logit – vrijednost logit funkcije, R – vjerojatnost smrtnog ishoda, E – očekivana smrtnost uz klasifikacijski prag $R > 0,576$; O – opažena smrtnost).

Dob	Poremećaj svijesti	Logit	R	E	O
83	1	2,769	0,941	1	0
81	0	0,428	0,605	1	1
73	0	-0,052	0,487	0	0
72	1	2,109	0,892	1	1
87	0	0,788	0,687	1	0
72	0	-0,112	0,472	0	0
79	0	0,308	0,576	1	1
76	0	0,128	0,532	0	0
75	0	0,068	0,517	0	0
77	0	0,188	0,547	0	0
76	1	2,349	0,913	1	1
76	1	2,349	0,913	1	1
65	0	-0,532	0,370	0	0
68	0	-0,352	0,413	0	0
82	0	0,488	0,620	1	1
62	0	-0,712	0,329	0	1
76	1	2,349	0,913	1	0

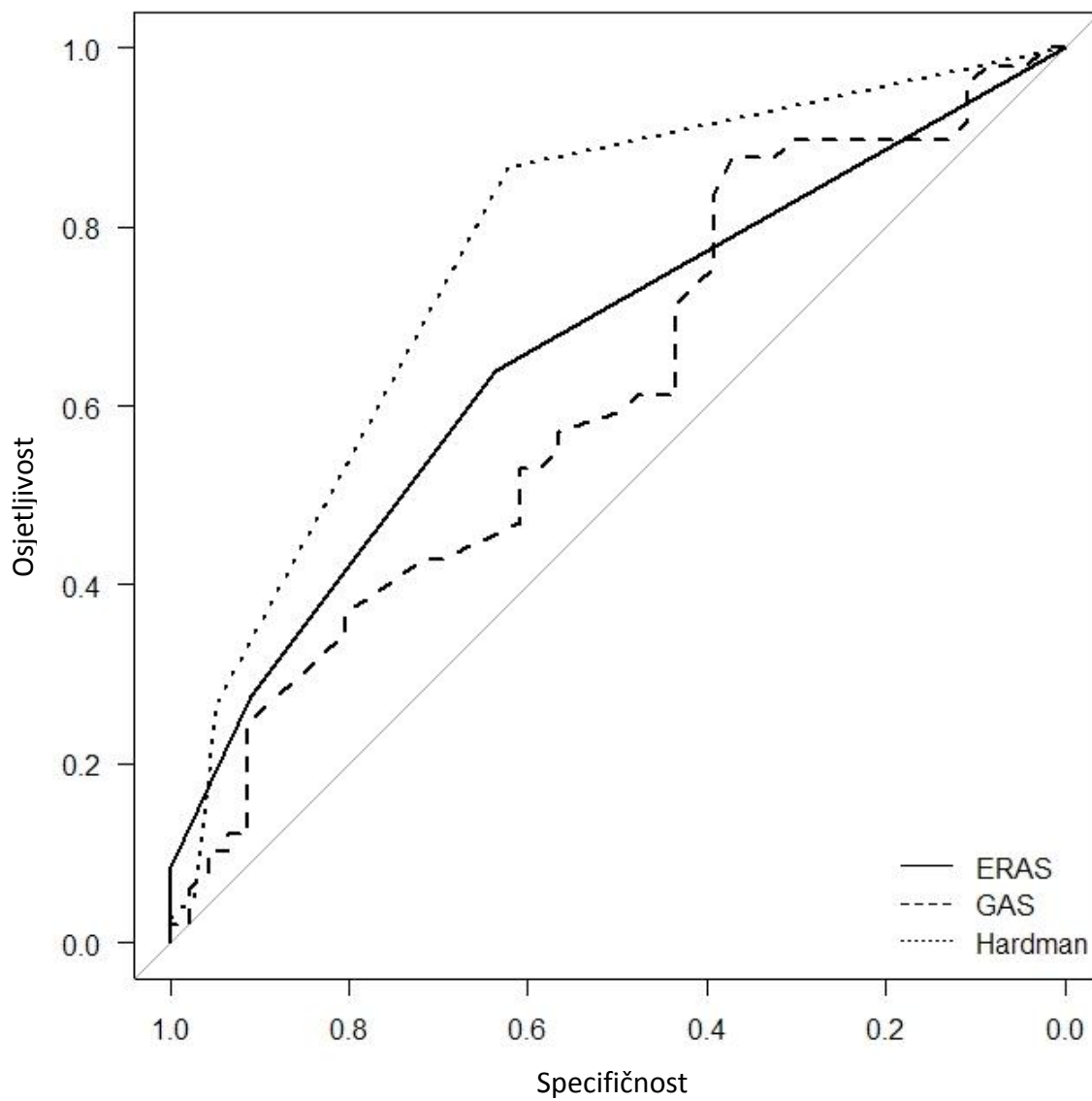
VALIDACIJA POSTOJEĆIH PREDIKCIJSKIH SUSTAVA

Za ROC analizu GAS, ERAS i revidiranog Hardman indeksa bili su raspoloživi podatci za 74 ispitanika, od kojih je 37 bilo u pozitivnoj klasi (smrt). POSSUM i iz njega izvedeni predikcijski modeli, te originalni Hardman indeks i VBHOM modeli nisu validirani zbog velikog broja nedostajućih podataka.

GAS je pokazao najslabiju diskriminacijsku snagu na uzorku ispitanika u ovoj studiji (AUC=0,624), a revidirani Hardman indeks najbolju (AUC=0,769). Diskriminacijska snaga revidiranog Hardman indeksa je bila očekivano manja od snage modela kreiranog stupnjevito logističkom regresijom (AUC=0,783) pomoću varijabli odabranih univarijatnom analizom i dubinskom analizom podataka (tablica 12, slika 13, str. 46).

Tablica 12. Rezultati ROC analize GAS, ERAS i Hardman indeksa na uzorku u ovoj studiji (P = P-vrijednost).

Predikcijski model	Površina ispod krivulje	Standardna pogreška	P	95% interval pouzdanosti	
				Donja granica	Gornja granica
GAS	0,624	0,065	0,066	0,496	0,752
ERAS	0,659	0,064	0,018	0,535	0,784
Hardman	0,769	0,056	0,000	0,660	0,878



Slika 13. Grafički prikaz usporedne ROC analize GAS, ERAS i revidiranog Hardman indeksa na uzorku bolesnika u ovoj studiji.

MODEL PREDVIĐANJA KASNOG OPERACIJSKOG MORTALITETA

Numeričke varijable kod kojih je pronađena statistički značajna razlika ($P < 0,05$) između bolesnika preživjelih i umrlih više od 24 sata nakon operacije u Mann-Whitney U testu su bile: „Dob“, „Kreatinin prije operacije“, „POSSUM bodovi za radiološki nalaz na srcu“, „Trajanje operacije“, „Operacijska transfuzija koncentrata eritrocita“, „Kreatinin poslije operacije“ i „Urea poslije operacije“ (tablica 13).

Tablica 13. Medijani (minimumi i maksimumi) numeričkih varijabli kod kojih je pronađena statistički značajna razlika između bolesnika preživjelih i umrlih >24 h nakon operacije ($P = P$ -vrijednost).

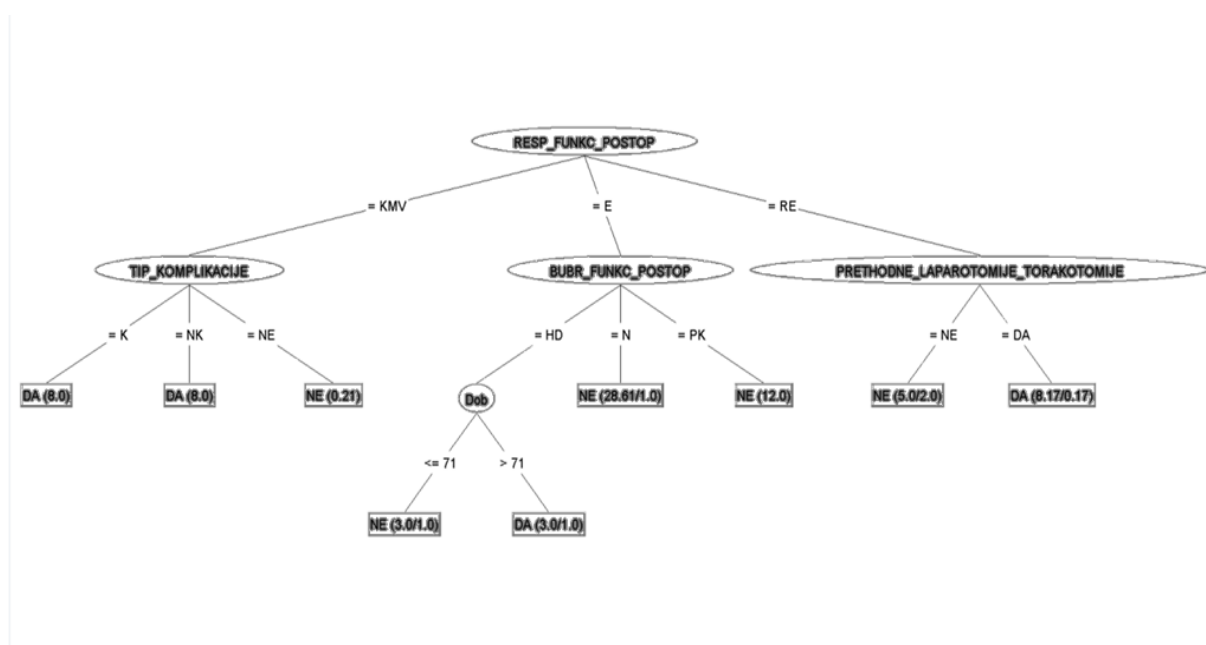
VARIJABLA	Preživjeli	Umrli	P
Dob (god)	68 (45-79)	72,5 (54-86)	0,017
Kreatinin prije operacije ($\mu\text{mol/L}$)	126 (6-320)	185 (77-656)	0,041
POSSUM bodovi za radiološki nalaz na srcu	1 (1-8)	2,5 (1-8)	0,027
Trajanje operacije (min)	210 (135-390)	285 (150-415)	0,002
Operacijska transfuzija koncentrata eritrocita (mL)	1780 (150-5180)	2760 (830-5650)	0,009
Kreatinin poslije operacije ($\mu\text{mol/L}$)	125 (69-268)	196 (100-514)	0,000
Urea poslije operacije (mmol/L)	8 (4-21)	13,5 (10-16)	0,003

Kategorijske varijable kod kojih je pronađena statistički značajna razlika ($P < 0,05$) između bolesnika preživjelih i umrlih više od 24 sata nakon operacije u Fisherovom egzaktnom testu bile su (tablica 14): „Prethodne laparotomije ili torakotomije“ ($P=0,022$), „Bubrežna funkcija poslije operacije“ ($P<0,005$), „Respiracijska funkcija poslije operacije“ ($P<0,005$), „Tip komplikacije“ ($P<0,005$) i „Reoperacija“ ($P<0,001$).

Tablica 14. Kategorijske varijable kod kojih je pronađena statistički značajna razlika između bolesnika preživjelih i umrlih > 24 h nakon operacije (NP – nedostajući podatci, P = P-vrijednost, KMV - kontinuirana mehanička ventilacija).

Varijabla		SMRT		
		NE	DA	P
Prethodne laparotomije ili torakotomije	NE	34	14	0,022
	DA	10	15	
	NP	2	1	
Bubrežna funkcija poslije operacije	normalna	28	3	<0,005
	porast kreatinina	13	4	
	hemodijaliza	5	23	
Respiracijska funkcija poslije operacije	ekstubiran	42	4	<0,005
	reintubiran	3	10	
	KMV	0	16	
	NP	1	0	
Tip komplikacije	bez komplikacije	20	2	<0,005
	nekirurška	18	12	
	kirurška	7	16	
	NP	1	0	
Reoperacija	NE	39	13	<0,001
	DA	7	17	

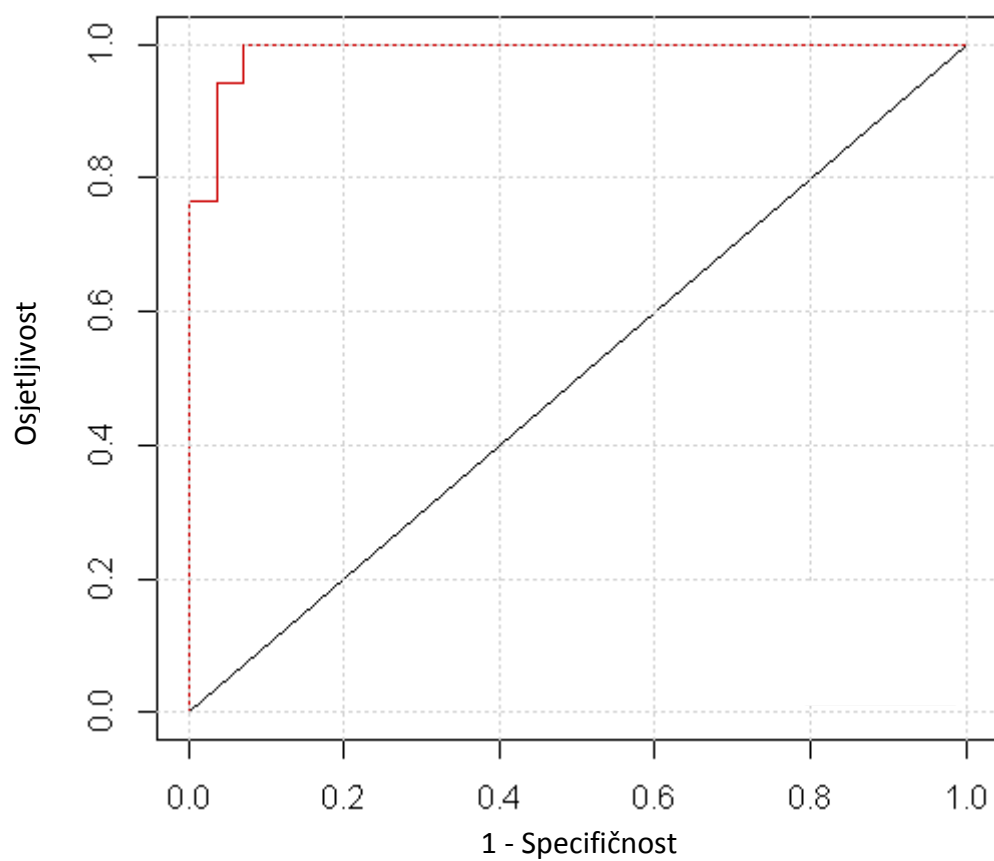
U programu WEKA je, pomoću J48 algoritma, na skupu ispitanika koji su preživjeli više od 24 sata od operacije, stvoreno slijedeće stablo odlučivanja (slika 14):



Slika 14. Stablo odlučivanja za ispitanike koji su preživjeli > 24 h od operacije (KMV - kontinuirana mehanička ventilacija, E - ekstubiran, RE - reintubiran, K - kirurške komplikacije, NK - nekirurške komplikacije, HD = hemodijaliza, PK - porast kreatinina, N - nepoznato).

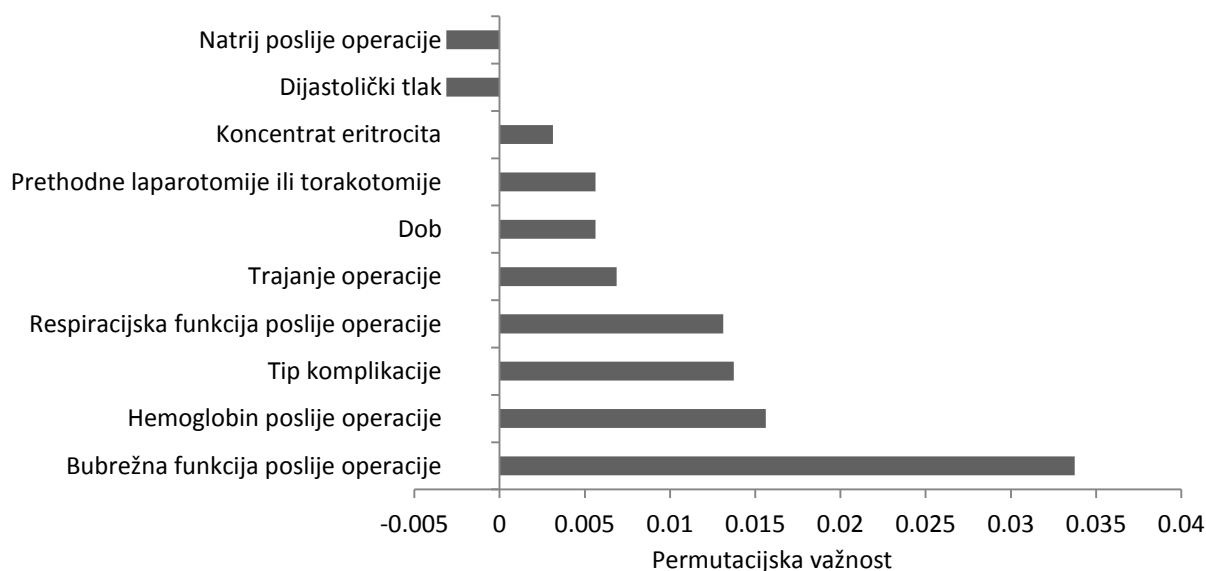
Osjetljivost testa je iznosila 0,934; specifičnost 0,911; a površina ispod ROC krivulje 0,978.

Model slučajnih šuma kreiran „cforest“ algoritmom u programskom okruženju „R“ sa 100 stabala je pokazao dobru diskriminacijsku sposobnost, s područjem ispod krivulje 0,989 (slika 15).



Slika 15. ROC analiza modela slučajnih šuma stvorenog u programu R na uzorku bolesnika preživjelih više od 24 sata.

Najznačajnije varijable s negativnim utjecajem (važnost – 0,003) bile su "Dijastolički tlak" i "Na poslije operacije". Varijable koje su pozitivno utjecale na klasifikaciju, a imale su višu apsolutnu vrijednost važnosti od njih bile su: „Poslijeoperacijska bubrežna funkcija“ (važnost 0,034), „Poslijeoperacijska vrijednost hemoglobina“ (0,016), „Poslijeoperacijska respiracijska funkcija“ (važnost 0,013), „Trajanje operacije“ (važnost 0,007), „Tip komplikacije“ (važnost 0,014), te „Prethodne laparotomije ili torakotomije“ i „Dob“ (važnost 0,006) (slika 16).



Slika 16. Permutacijska važnost varijabli u modelu slučajnih šuma na skupu bolesnika preživjelih više od 24 sata nakonoperacije.

Za multivarijatnu analizu su odabrane varijable koje su se pokazale važnima u dubinskoj analizi podataka, te one kod kojih je bila prisutna statistički značajna razlika između preživjelih i preminulih bolesnika, uz isključenje varijabli s više od 10 nedostajućih vrijednosti ("Kreatinin prije operacije", "POSSUM bodovi za radiološki nalaz na srcu", "Kreatinin poslije operacije", "Urea poslije operacije") (Tablica 15):

Tablica 15. Popis varijabli odabranih za stupnjevitu logističku regresiju.

Varijabla
Prethodne laparotomije ili torakotomije
Bubrežna funkcija nakon operacije
Respiracijska funkcija nakon operacije
Tip komplikacije
Reoperacija
Dob
Trajanje operacije
Koncentrat eritrocita
Poslijeoperacijska vrijednost hemoglobina

Stupnjevito logističkom regresijom su selektirane tri varijable: "Trajanje operacije", "Bubrežna funkcija poslije operacije" i "Respiracijska funkcija poslije operacije" (tablica 16).

Tablica 16. Model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta, stvoren stupnjevito logističkom regresijom na skupu ispitanika koji su preživjeli > 24 h od operacije (B – regresijski koeficijent, SE – standardna pogreška, P – P-vrijednost, OR – omjer šansi, 95% CI – 95% interval pouzdanosti za omjer šansi).

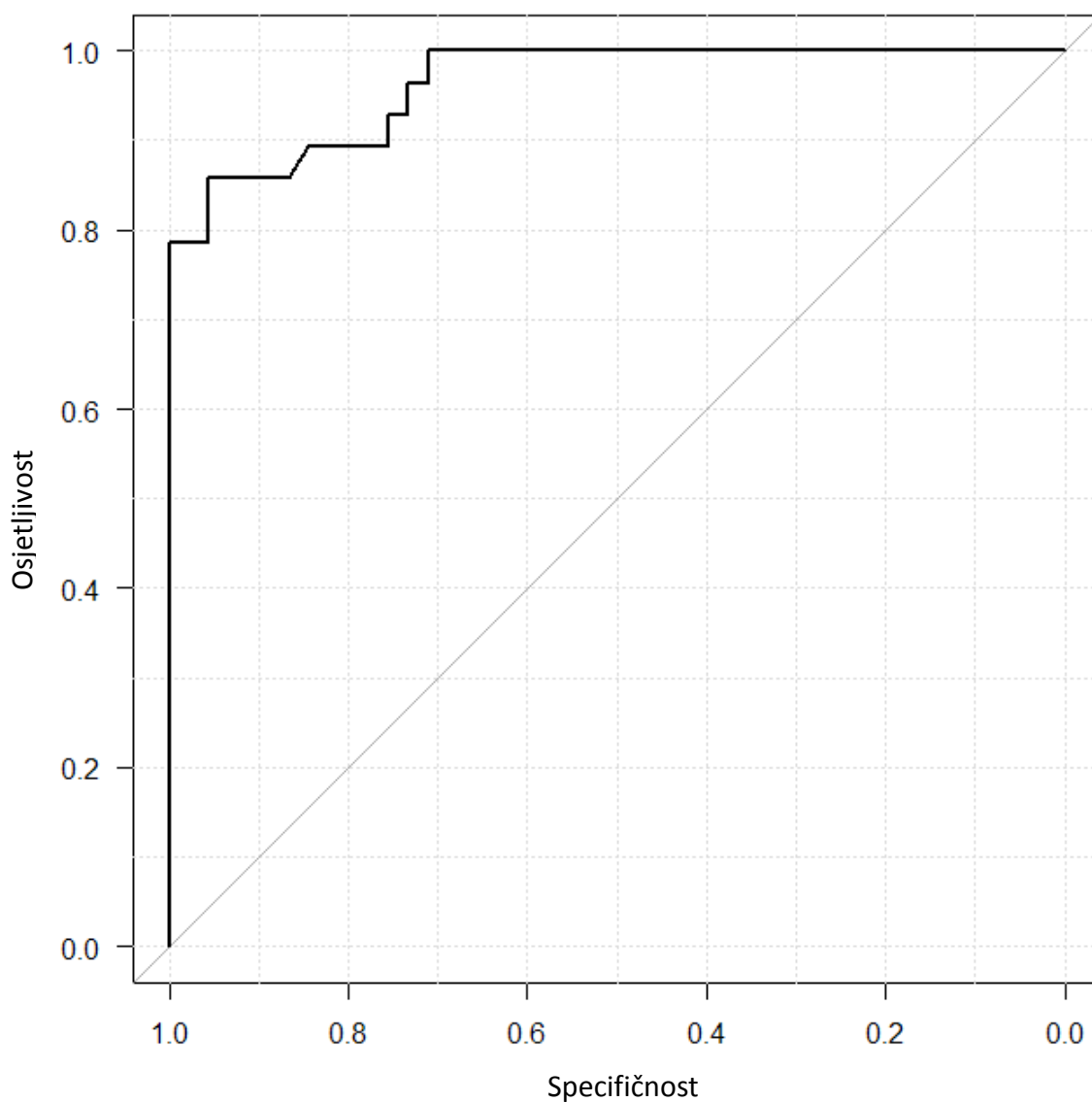
Varijable	B	SE	P	OR	95% CI
Bubrežna funkcija poslije operacije	1,692	0,742	0,023	5,428	1,268 - 23,239
Respiracijska funkcija poslije operacije	2,798	0,853	0,001	16,417	3,083 - 87,429
Trajanje operacije	0,019	0,009	0,033	1,019	1,002 - 1,037
Konstanta	-13,297	3,969	0,001	0,000	

Iz regresijskih koeficijenata i konstante kreirana je regresijska jednadžba:

$$\ln\left(\frac{R}{1-R}\right) = -13,297 + 0,019 \times TO + 1,692 \times BFPO + 2,798 \times RFPO$$

gdje je „TO“ trajanje operacije u minutama, „BFPO“ bubrežna funkcija poslije operacije (1 – normalna, 2 – porast kreatinina, 3 – hemodijaliza), a „RFPO“ respiratorna funkcija poslije operacije (1 – ekstubiran, 2 – reintubiran, 3 – kontinuirano mehanički ventiliran).

ROC krivulja je pokazala dobru diskriminacijsku snagu modela na postojećim podacima, s područjem ispod krivulje 0,963 (slika 17). Uz klasifikacijski prag vjerojatnosti smrtnog ishoda od 0,556; osjetljivost modela je iznosila 95,6%, specifičnost 85,7%, a apsolutna točnost 91,78%.



Slika 17. ROC analiza modela predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta (za ispitanike preživjele više od 24 sata nakon operacije).

VI. RASPRAVA

Ova studija je započeta s ciljem kreiranja predikcijskog sustava kao podrške u odlučivanju, praćenju kvalitete, i selekciji varijabli za registar u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte. Pretpostavljalo se i da će se istraživanjem izdvojiti značajne varijable koje do sada nisu uočene u prethodnim studijama, odnosno kreirati model boljih predikcijskih karakteristika od onih do sada objavljenih.

Već u koracima koji su prethodili samoj studiji, osobito tijekom prikupljanja podataka, uočene su poteškoće karakteristične za eksploratorne retrospektivne studije – nepostojanje strukturiranih povijesti bolesti, velik broj nedostajućih podataka, kao i velik broj inicijalno uključenih varijabli (66). Svemu tome se pridružio i problem malog uzorka, imanentan domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte. U preliminarnim analizama se zbog velikog broja nedostajućih vrijednosti varijabli nije moglo konstruirati model stupnjevite binarne logističke regresije, jer statistički programi podrazumijevano uklanjaju entitete s nedostajućim vrijednostima ulaznih varijabli iz daljnje analize.

Primjena stupnjevite logističke regresije, kao metode za odabir značajnih varijabli, ima niz nedostataka, među kojima se ističe pretjerana prilagođenost modela ulaznim podacima (54). S druge strane, primjena univarijatnih statističkih metoda kao jedinog načina za selekciju signifikantnih varijabli može rezultirati gubitkom potencijalno važnih varijabli za multivarijatnu analizu.

Kako bi se uspjelo kreirati predikcijski model na malom uzorku s velikim brojem varijabli i nedostajućih vrijednosti, te istovremeno izbjeći preprilagođenost modela, metode dubinske analize podataka su se nametnule kao logičan izbor, jer su manje osjetljive na ove probleme od statističkih metoda. Najvažnije pitanje je, kako smanjiti broj varijabli i nedostajućih vrijednosti, a da se istovremeno ne izgube vrijedne informacije. Upravo je ovdje dubinska analiza podataka

pokazala svoju prednost pred klasičnim statističkim metodama, omogućivši redukciju dimenzionalnosti pretraživane domene, pri čemu je istovremeno riješen i problem dijela nedostajućih podataka.

Iako su metode dubinske analize podataka (umjetne neuronske mreže) već bile korištene za predikciju u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte (58), pretraživanjem bibliografskih baza podataka nisu pronađene studije koje bi kombinirale univarijatnu statističku analizu s metodama dubinske analize podataka za selekciju varijabli relevantnih za daljnju, multivarijatnu analizu, pa ovo istraživanje predstavlja i metodološki doprinos analizi podataka kod malih uzoraka, a osobito u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte.

Korištenjem univarijatne statističke analize udružene s metodama dubinske analize podataka, selektirane su varijable za dva modela. Prvi model („model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta“) uključuje sve ispitanike i sadrži samo prijeoperacijske varijable. Drugi model uključuje samo ispitanike koji su preživjeli više od 24 sata od operacije („model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta“), a kreiran je pomoću prijeoperacijskih, operacijskih i poslijeoperacijskih varijabli (tablica 17).

Tablica 17. Usporedni prikaz modela ukupnog i kasnog operacijskog mortaliteta.

Ukupnog operacijskog mortaliteta	Model	Kasnog operacijskog mortaliteta
$-4,432$ $+$ $0,06 \times Dob$ $+$ $2,21 \times Poremećaj\ svijesti$	$ln\left(\frac{R}{1-R}\right)$	$-13,297$ $+$ $0,019 \times Trajanje\ operacije$ $+$ $1,692 \times Bubrežna\ funkcija\ poslije\ operacije$ $+$ $2,798 \times Respiracijska\ funkcija\ poslije\ operacije$

Dok u prvom modelu dominiraju prediktori vezani uz osobine bolesnika, odnosno težinu kroničnog stanja (starija dob, odnosno komorbiditet) i težinu akutne kliničke slike, odnosno hemoraškog šoka (poremećaj svijesti), u drugom modelu su selektirani prediktori vezani uz

zahtjevnost kirurške operacije i funkciju vitalnih organa (trajanje operacije, te postoperativna bubrežna i respiracijska funkcija).

Prvi model ima ponajprije predikcijsku ulogu prije operacije, što omogućuje bolje i argumentiranije donošenje informiranog pristanka bolesnika, a također predstavlja i podršku u odlučivanju o daljnjem liječenju. Drugi model je značajan za poslijeoperacijsko praćenje bolesnika, predikciju mortaliteta u poslijeoperacijskim jedinicama intenzivnog liječenja, odnosno može uputiti na bolesnike koji zahtijevaju posebnu skrb kako bi im se povećala vjerojatnost preživljenja. Povezanost trajanja operacije s kasnim mortalitetom upućuje na to da treba težiti što kvalitetnijoj kirurškoj edukaciji i standardizaciji postupka kroz trening na modelima i u praksi, uz iskusnije operatore kao mentore, kako bi se zahvat što više skratio i time povećala vjerojatnost preživljenja.

Kako su za kreiranje prvog modela analizirani svi bolesnici, a za drugi model samo oni koji su preživjeli više od 24 sata, različitost otkrivenih prediktora upućuje na to da postoje bar dvije skupine prediktora: prediktori ranog (unutar 24 h od operacije) i kasnog operacijskog mortaliteta (nakon 24 h od operacije).

Iako etablirani predikcijski modeli u domeni rAAA ne razlikuju rani i kasni operacijski mortalitet, postoje studije koje dokazuju da su čimbenici rizika ranog i kasnog operacijskog mortaliteta različiti. Tako Bown i suradnici kao glavne prediktore kasnih smrti navode niski intraoperacijski sistolički tlak, prisutnost konzultantnog anesteziologa na inicijalnoj operaciji, te pojavu srčanih, bubrežnih ili gastrointestinalnih komplikacija (9), što se ne podudara s varijablama selektiranima u ovoj studiji. Nasuprot tome, Harris i suradnici su u studiji na 113 bolesnika operiranih zbog rupturirane aneurizme kao najvažnije prediktore rane smrtnosti istaknuli srčani arrest, gubitak svijesti i acidozu, dok su prediktori kasnog mortaliteta (nakon 48 sati) bili renalna i respiratorna insuficijencija, te potreba za reoperacijom (67), što je sukladno

rezultatima ove studije. Novost u ovoj studiji je izrada modela predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta, izraženog jednadžbom logističke regresije.

Potencijalna vrijednost ove studije se nalazi i u odabranim varijablama i njihovom značaju. Varijable „Dob“ i „Poremećaj svijesti“, koje su selektirane i u drugim publiciranim predikcijskim modelima, očito predstavljaju univerzalne prediktore, neovisne o ustanovi. Važne su, jer dokazuju kvalitetu modela kreiranog u ovoj studiji. No, u model ranog operacijskog mortaliteta u ovoj studiji uključena je i varijabla „Prethodne torakotomije ili laparotomije“. To se može objasniti činjenicom da je kod tih ispitanika bio otežan kirurški pristup i zahvat. Međutim, prospektivna validacija modela nije pokazala dobru diskriminacijsku sposobnost na novom uzorku.

Nakon što je varijabla s najvećom P-vrijednošću u regresijskom modelu ("Prethodne laparotomije ili torakotomije", $P < 0,038$) izuzeta, rezultirajući model, sa samo dvije varijable ("Dob" i "Poremećaj svijesti"), je imao dobru diskriminacijsku sposobnost na novom uzorku. Kako se taj model sastoji od istih varijabli kao i najjednostavniji model dobiven dubinskom analizom podataka, potvrđeno je parsimonijsko načelo Occam-ove oštrice, po kojem je od mnoštva ponuđenih rješenja najbolje odabrati ono najjednostavnije (68). Stoga je moguće da je varijabla "Prethodne torakotomije ili laparotomije" inicijalno prepoznata zbog pretjerane prilagodbe modela našim podacima, ali isto tako može biti specifična za ustanovu odnosno promatrano razdoblje.

Osim navedenih varijabli iskorištenih za kreiranje modela, u mnogim koracima dubinske analize podataka otkrivene su naznake potencijalno važnih varijabli i njihovih međusobnih odnosa. Tako se iz stabla odlučivanja stvorenog algoritmom J48 na podacima u ovoj studiji može očitati pravilo po kojem su svi bolesnici s poremećajem svijesti i koje je operirao operater mlađi od 48 godina preminuli. Moguće je da postoji realna korelacija težeg stanja bolesnika i manjeg iskustva operatera. Kako je poremećaj svijesti odraz težine hemoraškog šoka, očito je da se radilo o

bolesnicima s najtežom kliničkom slikom, kod kojih je ulogu u smrtnosti mogla imati udruženost težine hemoraškog šoka i manjeg iskustva operatera.

Upravo je metoda slučajnih šuma korisna u selekciji varijabli koje negativno utječu na klasifikaciju i tako mogu predstavljati slučajeve koji odstupaju. Tako su u modelu ranog mortaliteta varijable „Operater“, „Dob operatera“ i „Dan operacije“ bile odabrane kao varijable koje negativno utječu na klasifikaciju. Ipak, iako su u slučajno odabranom podskupu bolesnika bile selektirane varijable koje upućuju na moguću ovisnost ishoda o operateru, pa čak i o danima u tjednu; činjenica da je krajnji model primarno sazdan od univerzalnih varijabli, i da se dokazao u prospektivnoj validaciji, svjedoči o dobroj kvaliteti kirurškog liječenja u ustanovi.

Također je zanimljivo da je svih šest bolesnika koji su doživjeli prijeoperacijski srčani arrest preminulo, ali ta varijabla nije bila selektirana u stupnjevitom logističkom regresijom, vjerojatno zbog malog broja bolesnika. Nasuprot tome, u studiji Lovričevića i suradnika, cirkulacijski arrest prije operacije se navodi kao jedan od značajnih čimbenika mortaliteta (28).

Biokemijski pokazatelji (kreatinin, hemoglobin, K, Na, ureja i kreatinin, leukociti), pa i sistolički i dijastolički tlak, nisu selektirani kao relevantni prediktori u našim modelima. To je možda rezultat utjecaja malog uzorka s velikim brojem nedostajućih vrijednosti i preprilagođenosti modela, a možda su jednostavno odabrani jači prediktori. Ipak, neke od tih varijabli su bile uočene u nekim fazama dubinske analize kao potencijalno važne.

Raznolikost odabranih modela i neusklađenost regresijskih koeficijenata u raznim objavljenim studijama svjedoče o tome da ne postoji univerzalno primjenjiv model. Stoga je za evaluaciju novootkrivenih relevantnih, ali i neuvrštenih prediktora, potrebno provesti prospektivnu multicentričnu studiju na što većem broju ispitanika, u što većem broju centara, ili metaanalizu dosadašnjih rezultata, što bi moglo biti poticaj za nastavak proučavanja u ovoj domeni. Međutim, upravo razlike u selektiranim prediktorima između studija mogu poslužiti za uočavanje razlika između pojedinih kirurških ustanova. Naime, razlike između prediktora specifičnih za pojedinu

ustanovu, mogu poslužiti za usporedbu između različitih ustanova, kontrolu kvalitete i korekciju medicinskog postupka, s ciljem poboljšanja rezultata, odnosno preživljenja bolesnika.

Kako je postupak s bolesnikom s rAAA standardiziran i u skladu sa svjetskim smjernicama (69,70), teško je uočiti korake kojima se može poboljšati prijeoperacijsko zbrinjavanje. Stoga su rezultati ove studije vrijedni jer su uputili na potencijalno popravljive čimbenike rizika i moguće strategije za smanjenje mortaliteta: 1) skraćanje trajanja operacije poboljšanjem kirurške tehnike i uigranosti operatera i tima; 2) niži prag indikacije za elektivnu operaciju kod bolesnika s visokim procijenjenim operacijskim mortalitetom u slučaju rupture; te 3) poboljšanje poslijeoperacijskog zbrinjavanja renalne i respiracijske insuficijencije.

No, kako se globalno, unatoč poboljšanju kirurške tehnike, mortalitet rupturiranih aneurizama nije bitno smanjio u posljednjih pedesetak godina, postavlja se pitanje, može li se daljnjim popravkom kirurške tehnike on dalje smanjivati, ili je potrebno pronaći alternativnu metodu liječenja rupturiranih aneurizama? Sve je više radova koji navode prednosti hitne endovaskularne intervencije u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte (71), te je moguće da će ona postati učestalija, ovisno o financijskim mogućnostima i razvoju kirurške struke. S druge strane, Saqib i suradnici nisu našli značajnu prednost endovaskularne intervencije nad kirurškim zahvatom u domeni rupturiranih aneurizama abdominalne aorte, te preporučuju kirurško liječenje dok ne budu raspoloživi rezultati prospektivnih randomiziranih studija (72). Slične su rezultate objavili i Greenhalgh i suradnici u prospektivnoj multicentričnoj studiji na 1252 elektivno liječena bolesnika koji su bili randomizirani u skupine liječene kirurški i endovaskularno i praćeni do 8 godina od intervencije. U toj studiji je endovaskularna intervencija imala značajno manji periintervencijski mortalitet, ali nije bilo značajne razlike u dugoročnom preživljenju između bolesnika liječenih endovaskularno i kirurški, jer je endovaskularna intervencija bila povezana s većim brojem komplikacija i reintervencija (19).

Iz selektiranih varijabli je vidljivo da je ukupni mortalitet ponajprije vezan uz osobine bolesnika, odnosno težinu kliničke slike, te se može eventualno smanjiti ranijom elektivnom operacijom, uz ultrasonografski probir na aneurizmu abdominalne aorte u populaciji.

Važnost probira u smanjenju smrtnosti od AAA odražava se i u smjernicama Europskog udruženja za vaskularnu kirurgiju (European Society for Vascular Surgery, ESVS) iz 2011. godine, u kojima je preporučen probir na AAA kod muškaraca starijih od 65 godina u regijama gdje je prevalencija bolesti $\geq 4\%$, jer se time reducira smrtnost vezana uz aneurizmu za gotovo polovicu unutar 4 godine od početka probira, prije svega smanjenjem incidencije rupture. Također je preporučen i probir kod muškaraca i žena starijih od 50 godina s pozitivnom obiteljskom anamnezom, te bolesnika s perifernom arterijskom bolesti (69).

Iako predikcijski modeli imaju velik značaj u potpori kliničkom odlučivanju, oni ne smiju biti više od pomagala. Odbijanje potencijalno spasonosnog zahvata samo na temelju nesavršenog modela je stručno i etički neprihvatljivo, a teret odluke ostaje na kirurgu, uz obavezan informirani pristanak bolesnika, ako je moguć. Međutim, vrijednost ovih modela očituje se u pomoći pri odabiru manje invazivnog, endovaskularnog zahvata na temelju prevelikog operacijskog rizika.

Rezultati ove studije omogućuju i probir relevantnih pokazatelja za sistematsko i rutinsko prikupljanje u kliničkoj praksi. Prema iskustvu stečenom u izradi ove studije, treba inzistirati na objektivnim kliničkim i laboratorijskim parametrima koji se lako prikupljaju u hitnoj službi, kao i na strukturiranoj povijesti bolesti, što olakšava daljnju obradu podataka.

Za proširenje spoznaja dobivenih u ovoj studiji su potrebna daljnja prospektivna istraživanja, ali se rezultati već sada mogu koristiti za pomoć u predikciji, kontroli kvalitete i standardizaciji vođenja medicinske dokumentacije i izvješćivanja.

VII. ZAKLJUČAK

1. Razvijena su dva predikcijska modela: model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta i model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta.
2. Kao čimbenici operacijskog mortaliteta u modelu predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta identificirane su dvije prijeoperacijske varijable – dob bolesnika i poremećaj svijesti.
3. Model predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta je u prospektivnoj validaciji pokazao dobru osjetljivost (86%), specifičnost (70%), apsolutnu točnost (76,5%) i diskriminacijsku sposobnost (77,9%).
4. Moguće primjene modela predviđanja ukupnog operacijskog mortaliteta su prijeoperacijsko predviđanje i potpora odlučivanju o daljnjem liječenju.
5. Kao čimbenici operacijskog mortaliteta u modelu predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta prepoznate su operacijske i poslijeoperacijske varijable - trajanje operacije, te bubrežna i respiracijska funkcija poslije operacije.
6. Model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta je pokazao dobru osjetljivost (95,6%), specifičnost (85,7%), apsolutnu točnost (91,8%) i diskriminacijsku sposobnost (96,3%) na postojećim podacima. Potrebno je daljnje istraživanje za prospektivnu validaciju modela.
7. Model predviđanja kasnog operacijskog mortaliteta je koristan za poslijeoperacijsko praćenje, predviđanje i kontrolu kvalitete.

VIII. KRATKI SADRŽAJ

Rupture aneurizama abdominalne aorte su praćene visokim operacijskim mortalitetom. Stoga je važno prepoznati čimbenike rizika i razviti model predviđanja operacijskog mortaliteta.

Cilj ove studije bio je razviti model predviđanja operacijskog mortaliteta udruživanjem statističkih metoda i dubinske analize podataka. Varijable vezane uz operacijski mortalitet su istražene retrospektivnom analizom povijesti bolesti bolesnika operiranih zbog rupturiranih aneurizama abdominalne aorte od 1996. do 2010. godine u Kliničkom Bolničkom Centru Zagreb.

Iz dobivenih podataka razvijeni su modeli predviđanja operacijskog mortaliteta s boljom diskriminacijskom moći na promatranom uzorku, od prethodno objavljenih, a ujedno su pronađene i naznake drugih, potencijalno važnih varijabli. Prijeoperacijski model sa samo dvije varijable ("Dob" i "Poremećaj svijesti") je pokazao dobru diskriminacijsku sposobnost na prospektivnoj validaciji, te ga smatramo vrijednim za daljnje korištenje u ustanovi, te kao polaznicu za razvitak predikcijskog sustava u našoj zemlji.

Integracija dubinske i statističke analize podataka predstavlja i metodološki doprinos analizi operacijskog mortaliteta rupturiranih aneurizama i u sličnim medicinskim domenama.

Rezultati ovog istraživanja mogli bi pomoći u kontroli kvalitete liječenja, standardizaciji izvješćivanja, racionalizaciji korištenja zdravstvenih resursa, a možda i u iznalaženju novih čimbenika operacijskog mortaliteta na koje se može utjecati.

Ključne riječi: predikcija, model, ruptura, aneurizma, abdominalna, aorta.

IX. SUMMARY

Abdominal aortic aneurysm rupture is known to have high operative mortality. It is, therefore, imperative to unravel risk factors affecting mortality and to develop a model for outcome prediction.

The aim of this study was to develop a model for prediction of operative mortality in ruptured abdominal aortic aneurysms, by combining statistical and data mining methods. Variables potentially affecting mortality were investigated by retrospective analysis of medical records of patients operated due to the aortic aneurysm rupture between 1996. and 2010. in clinical Hospital Center Zagreb.

Two novel models of operative mortality have been developed, with better discriminatory power than the previously published ones on our patient sample. Hints of other potentially relevant variables have also been discovered. A simple preoperative prediction model, containing only two variables ("Age", "Loss of consciousness") was shown to have good discriminatory ability on prospective validation. We consider it to be a good model for clinical usage in our institution, as well as a good starting point for developing a national prediction model. Integration of data mining with medical statistics also represents a methodological advancement in the domain of ruptured aortic aneurysms and in similar fields.

Results of this study could improve the quality control process, reporting standardization, rational health resource utilisation, and, hopefully, unravel new, potentially correctible factors affecting operative mortality.

Keywords: prediction, model, rupture, abdominal, aorta, aneurysm.

Data mining in development of prediction model for operative mortality in ruptured abdominal aortic aneurysms

Tomislav Meštrović, 2014.

X. LITERATURA

1. Tomislav Šoša, urednik. Kirurgija. Zagreb, Croatia: Naklada Ljevak, d.o.o.; 2007.
2. Osler W. Aneurysm of the Abdominal Aorta. *The Lancet*. 1905 Oct 14;166(4285):1089–96.
3. Sachs M, Varelis G. Der griechische Arzt und Chirurg Antyllos (2. Jh. n. Chr.) und seine Bedeutung für die Entwicklung der operativen Chirurgie. *Würzburger medizinhistorische Mitteilungen*. 2001;20:43–60.
4. Matas R. I. An Operation for the Radical Cure of Aneurism based upon Arteriorrhaphy. *Ann Surg*. 1903 Feb;37(2):161–96.
5. Cohen JR, Graver LM. The ruptured abdominal aortic aneurysm of Albert Einstein. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 170(5):455–8.
6. Chandler JJ. The Einstein sign: the clinical picture of acute cholecystitis caused by ruptured abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 1984 Jun 7;310(23):1538.
7. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: Reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *AMA Arch Surg*. 1952 Mar 1;64(3):405–8.
8. Bergqvist D. Historical aspects on aneurysmal disease. *Scand J Surg*. 2008;97(2):90–9.
9. Bown MJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Prytherch D, Nicholson ML, Bell PRF, et al. The post-operative mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004 Jan;27(1):65–74.
10. Huber TS, Wang JG, Derrow AE, Dame DA, Ozaki CK, Zelenock GB, et al. Experience in the United States with intact abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2001 Feb;33(2):304–310; discussion 310–311.
11. Soisalon-Soininen S, Salo JA, Takkunen O, Mattila S. Comparison of long-term survival after repair of ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *VASA*. 1995;24(1):42–8.
12. Aune S, Amundsen SR, Evjensvold J, Trippstad A. The influence of age on operative mortality and long-term relative survival following emergency abdominal aortic aneurysm operations. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995 Oct;10(3):338–41.
13. Marty-Ané CH, Alric P, Picot MC, Picard E, Colson P, Mary H. Ruptured abdominal aortic aneurysm: influence of intraoperative management on surgical outcome. *J Vasc Surg*. 1995 Dec;22(6):780–6.
14. Chen JC, Hildebrand HD, Salvian AJ, Taylor DC, Strandberg S, Myckatyn TM, et al. Predictors of death in nonruptured and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1996 Oct;24(4):614–620; discussion 621–623.

15. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MTQ, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2004 Nov 27;329(7477):1259.
16. Neary WD, Crow P, Foy C, Prytherch D, Heather BP, Earnshaw JJ. Comparison of POSSUM scoring and the Hardman Index in selection of patients for repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2003 Apr;90(4):421–5.
17. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 1993 Apr 22;328(16):1167–72.
18. Resch T, Malina M, Lindblad B, Dias NV, Sonesson B, Ivancev K. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: logistics and short-term results. *J Endovasc Ther*. 2003 Jun;10(3):440–6.
19. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010 May 20;362(20):1863–71.
20. Acosta S, Ogren M, Bergqvist D, Lindblad B, Dencker M, Zdanowski Z. The Hardman index in patients operated on for ruptured abdominal aortic aneurysm: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2006 Nov;44(5):949–54.
21. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg*. 2003 Aug;238(2):170–7.
22. Best VA, Price JF, Fowkes FGR. Persistent increase in the incidence of abdominal aortic aneurysm in Scotland, 1981-2000. *Br J Surg*. 2003 Dec;90(12):1510–5.
23. Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol*. 1995 Nov;48(11):1289–98.
24. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D, Duncan ME, Cook-Mozaffari P. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979-1999. *Br J Surg*. 2005 Aug;92(8):968–75.
25. Reitsma JB, Pleumeekers HJ, Hoes AW, Kleijnen J, de Groot RM, Jacobs MJ, et al. Increasing incidence of aneurysms of the abdominal aorta in The Netherlands. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Nov;12(4):446–51.
26. Poljićanin T, Benjak T, editor. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. Godinu [internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013 [citirano 24.11.2013.]. Dostupno na: <http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Ljetopis-2012.pdf>
27. Hatori N, Yoshizu H, Shimizu M, Hinokiyama K, Takeshima S, Kimura T, et al. Prognostic factors in the surgical treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg Today*. 2000;30(9):785–90.
28. Ivo Lovričević, Ivo Despot, Drago DeSyo, Milan Vukelić, Vladimir Tonković and Tomislav Kuna. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms - Ten-Year Experience: Review of Results and Prognostic Factors. *Acta Clinica Croatica*. 2000;39(1).
29. Alric P, Ryckwaert F, Picot M-C, Branchereau P, Colson P, Mary H, et al. Ruptured aneurysm of the infrarenal abdominal aorta: impact of age and postoperative complications on mortality. *Ann Vasc Surg*. 2003 May;17(3):277–83.

30. Evans SM, Adam DJ, Bradbury AW. The influence of gender on outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2000 Aug;32(2):258–62.
31. Gatt M, Goldsmith P, Martinez M, Barandiaran J, Grover K, El-Barghouti N, et al. Do scoring systems help in predicting survival following ruptured abdominal aortic aneurysm surgery? *Ann R Coll Surg Engl.* 2009 Mar;91(2):123–7.
32. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991 Mar;78(3):355–60.
33. Athanasiou T, Debas HT, Darzi A. The Physiology and Operative Severity Score for the Enumeration of Morbidity and Mortality. U: *Key Topics in Surgical Research and Methodology.* Springer; 2010. Str. 512-5.
34. Lazarides MK, Arvanitis DP, Drista H, Stamos DN, Dayantas JN. POSSUM and APACHE II scores do not predict the outcome of ruptured infrarenal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1997 Mar;11(2):155–8.
35. Prytherch DR, Sutton GL, Boyle JR. Portsmouth POSSUM models for abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 2001 Jul;88(7):958–63.
36. Prytherch DR, Ridler BM, Beard JD, Earnshaw JJ. A model for national outcome audit in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Jun;21(6):477–83.
37. Tambyraja AL, Lee AJ, Murie JA, Chalmers RTA. Prognostic scoring in ruptured abdominal aortic aneurysm: a prospective evaluation. *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):282–6.
38. Harris JR, Forbes TL, Steiner SH, Lawlor DK, Derosé G, Harris KA. Risk-adjusted analysis of early mortality after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2005 Sep;42(3):387–91.
39. Tang TY, Walsh SR, Prytherch DR, Wijewardena C, Gaunt ME, Varty K, et al. POSSUM models in open abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Nov;34(5):499–504.
40. Prytherch DR, Ridler BMF, Ashley S. Risk-adjusted predictive models of mortality after index arterial operations using a minimal data set. *Br J Surg.* 2005 Jun;92(6):714–8.
41. Samy AK, Murray G, MacBain G. Glasgow aneurysm score. *Cardiovasc Surg.* 1994 Feb;2(1):41–4.
42. Hardman DT, Fisher CM, Patel MI, Neale M, Chambers J, Lane R, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery? *J Vasc Surg.* 1996 Jan;23(1):123–9.
43. Calderwood R, Halka T, Haji-Michael P, Welch M. Ruptured abdominal aortic aneurysm. Is it possible to predict outcome? *Int Angiol.* 2004 Mar;23(1):47–53.
44. Boyle JR, Gibbs PJ, King D, Shearman CP, Raptis S, Phillips MJ. Predicting outcome in ruptured abdominal aortic aneurysm: a prospective study of 100 consecutive cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Dec;26(6):607–11.
45. Prance SE, Wilson YG, Cosgrove CM, Walker AJ, Wilkins DC, Ashley S. Ruptured abdominal aortic aneurysms: selecting patients for surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999 Feb;17(2):129–32.

46. Larzon T, Lindgren R, Norgren L. Endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms: a shift of the paradigm? *J Endovasc Ther.* 2005 Oct;12(5):548–55.
47. Tambyraja A. Validity of the Glasgow Aneurysm Score and the Hardman Index in predicting outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm repair (*Br J Surg* 2005; 92: 570-573). *Br J Surg.* 2005 Oct;92(10):1298–9.
48. Kaul S, Senior R, Firschke C, Wang X-Q, Lindner J, Villanueva FS, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J.* 2004 Jul;148(1):129–36.
49. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol.* 2004 Nov 15;94(10):1225–31.
50. Karkos CD, Karamanos D, Papazoglou KO, Kantas AS, Theochari EG, Kamparoudis AG, et al. Usefulness of the Hardman index in predicting outcome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008 Oct;48(4):788–94.
51. Tang T, Walsh SR, Prytherch DR, Lees T, Varty K, Boyle JR. VBHOM, a data economic model for predicting the outcome after open abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 2007 Jun;94(6):717–21.
52. Tambyraja A, Murie J, Chalmers R. Predictors of outcome after abdominal aortic aneurysm rupture: Edinburgh Ruptured Aneurysm Score. *World J Surg.* 2007 Nov;31(11):2243–7.
53. Logistic regression [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2013 [citirano 5.4. 2013.]. Dostupno na: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Logistic_regression&oldid=547879533
54. Stepwise regression [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2013 [citirano 5.4. 2013.]. Dostupno na: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Stepwise_regression&oldid=548149811
55. Institut Ruđer Bošković. Otkrivanje znanja dubinskom analizom podataka [Internet]. [citirano 7. 10. 2012.]. Dostupno na: <http://lis.irb.hr/Prirucnik/>
56. Strobl C, Boulesteix A-L, Zeileis A, Hothorn T. Bias in random forest variable importance measures: Illustrations, sources and a solution. *BMC Bioinformatics.* 2007 Jan 25;8(1):25.
57. Nilsson, NJ. Introduction to Machine Learning [Internet]. [citirano 7.10. 2012.]. Dostupno na: <http://ai.stanford.edu/~nilsson/mlbook.html>
58. Turton EP, Scott DJ, Delbridge M, Snowden S, Kester RC. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a novel method of outcome prediction using neural network technology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Feb;19(2):184–9.
59. Dorsey SG, Waltz CF, Brosch L, Connerney I, Schweitzer EJ, Bartlett ST. A neural network model for predicting pancreas transplant graft outcome. *Diabetes Care.* 1997 Jul;20(7):1128–33.
60. Hadjianastassiou VG, Franco L, Jerez JM, Evangelou IE, Goldhill DR, Tekkis PP, et al. Informed prognosis [corrected] after abdominal aortic aneurysm repair using predictive modeling techniques [corrected]. *J Vasc Surg.* 2006 Mar;43(3):467–73.

61. Hothorn T, Buehlmann P, Dudoit S, Molinaro A, Laan MVD. Survival Ensembles. *Biostatistics*. 2006;7(3):355–73.
62. Strobl C, Boulesteix A-L, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional Variable Importance for Random Forests. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2008;9(307) [citirano 26.11.2013.]. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/9/307>
63. Strobl C, Malley J, Tutz G. An Introduction to Recursive Partitioning: Rationale, Application and Characteristics of Classification and Regression Trees, Bagging and Random Forests. *Psychol Methods*. 2009 Dec;14(4):323–48.
64. Hall M, Frank E, Holmes G, Pfahringer B, Reutemann P, Witten IH. The WEKA data mining software: an update. *SIGKDD Explor Newsl*. 2009 Nov;11(1):10–8.
65. Team RDC. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2008 [citirano 26.11.2013.]. Dostupno na: <http://www.R-project.org>
66. Boyle JR, Raptis S. Validity of the Glasgow Aneurysm Score and the Hardman Index in predicting outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm repair (Br J Surg 2005; 92: 570-573). *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1179.
67. Harris LM, Faggioli GL, Fiedler R, Curl GR, Ricotta JJ. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors affecting mortality rates. *J Vasc Surg*. 1991 Dec;14(6):812–818; discussion 819–820.
68. Occam's razor [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2013 [citirano 20.9.2013.]. Dostupno na: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Occam%27s_razor&oldid=573367766
69. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Jan;41 Suppl 1:S1–S58.
70. Eslami MH, Messina LM. Ruptured AAA: open surgical management. *Semin Vasc Surg*. 2010 Dec;23(4):200–5.
71. Delalieux S, Hendriks JMH, Lauwers P, Schwagten V, Jorens P, d' Archambeau O, et al. Emergency endovascular aneurysm repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: an institutional experience. *Acta Chir Belg*. 2010 Jun;110(3):272–4.
72. Saqib N, Park SC, Park T, Rhee RY, Chaer RA, Makaroun MS, et al. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm does not confer survival benefits over open repair. *J Vasc Surg*. 2012 Sep;56(3):614–9.

XI. KRATKA BIOGRAFIJA

- rođen 4.11.1971. u Zagrebu, Hrvatska
- oženjen, otac dvoje djece
- 1990. upisao se na Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, s najboljim postignutim rezultatom na prijemnom ispitu (prvo mjesto)
- 1994. i 1995. sudjelovao u studentskom istraživačkom programu "Karyn Kupcinec International Science School", na Weizmann Institute of Science, Israel (mentor: prof.dr. sc. Yehiel Zick)
- 1996. diplomirao u roku na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, stekavši stručni naziv doktor medicine, prosjek ocjena tijekom svih 6 godina studija - 4,95
- 1997. sudjelovao u hrvatsko-njemačkom istraživačkom projektu o tkivnom izražaju glikosfingolipida u imunodeficientnih miševa, sponzoriranom od Njemačke znanstvene udruge (Deutsche Forschungsgemeinschaft), na Sveučilištu u Bielefeldu, Njemačka
- 30.04.1998. Položio državni ispit pred Ispitnom komisijom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske
- 04.11.2002. poslijediplomski tečaj iz vaskularne kirurgije u institutu za vaskularnu kirurgiju "Ignaz Semmelweis" u Budimpešti, pod mentorstvom prof.dr. Csaba Dzinisch
- 10.10.2003. položio specijalistički ispit iz opće kirurgije
- 04. – 16. 08. 2003. studijski boravak u „Good Samaritan Hospital“, New York, USA
- travanj 2009. - završio znanstveni magistarski poslijediplomski studij "Medicinska informatika" na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, obranivši temu magisterija "Ocjena znanstvene aktivnosti medicinskih fakulteta u Hrvatskoj scijentometrijskom analizom publikacija u međunarodnim znanstvenim časopisima"
- 30.06.2009. položio subspecijalistički ispit iz vaskularne kirurgije